

ANNEE 1966

THÈSE

n° 87

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Agnès LECONTE

née le 20 septembre 1938, à Paris 15^e

Présentée et soutenue publiquement le :

METABOLISME DE LA CORTICOSTERONE CHEZ LE RAT

CONTRIBUTION A SON ETUDE PAR LES GREFFES

INTRA-SPLENIQUES DE SURRENALES

Président : Mr. P. DESGREZ, Professeur

ANNEE 1966

THÈSE

n°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Agnès LECONTE

née le 20 septembre 1938, à Paris 15^e

Présentée et soutenue publiquement le :

METABOLISME DE LA CORTICOSTERONE CHEZ LE RAT

CONTRIBUTION A SON ETUDE PAR LES GREFFES

INTRA-SPLENIQUES DE SURRENALES

Président : Mr. P. DESGREZ, Professeur

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bullard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Gaillard (H.), Gaudart D'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET
 1er ASSESSEUR Daniel BARGETON
 2e ASSESSEUR Jean GOSSET

I. - PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
-	DOGNON (A.)
-	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERTE (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L. C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F. P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
-	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
Biologie médicale	POLONOVSKI (J.)
Pharmacologie	BOURLIERE (F.)
Physiologie	LEVY (Melle J.)
Physique médicale	DEJOURS (P.)
Radiologie médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIER (P.)
Beaujon	LORTAT-JACOB (J. L.)
Cochin	LEGER (L.)
Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales	CORDIER (G.)
Pitié	GOSSET (J.)
Saint-Antoine	SICARD (A.)
Salpêtrière	OLIVIER (Cl.)
Tenon	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MATHEY (J.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	DECOURT (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	LAMY (M.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	HUGUIER (J.)
Clinique gynécologique (Broca)	DUGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude Bernard)	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	CASTAIGNE (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	MILLIEZ (P.)
Broussais	LENEGRE (J.)
Broussais	BROUET (G.)
Cochin	BARIETY (M.)
Cliniques médicales	SEZE (S. de)
Hôtel Dieu	DREYFUS (G.)
Lariboisière	KOURILSKY (R.)
Pitié	BOUDIN (G.)
Saint Antoine	DEBRAY (Ch.)
Saint-Antoine	MARIE (J.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	DEROT (M.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	DAVID (M.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	GARCIN (R.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	LACOMME (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	MERGER (R.)
Baudelocque	VARANGOT (J.)
Cliniques obstétricales	RENARD (G.)
Foch (Suresnes)	OFFRET (G.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	AUBRY (M.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	N...
(Cochin)	BERNARD (E.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	MICHAUX (L.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	COSTE (F.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	DECHAUME (M.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	ROUX (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	LEMAIRE (A.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	GAULTIER (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ABOULKER (P.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	PADOVANI (P.)
Clinique toxicologique	DOMART (A.)
Clinique urologique (Cochin)	POILLEUX (F.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	JUDET (R.)
Séméiologie médicale	COUVELAIRE (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	N...
Séméiologie traumatique et orthopédique	
Clinique urologique (Necker)	
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	

b) Professeurs à titre personnel

MM.

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTON (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	LAMBLING (A.)
Médecine	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	BARCAT (J.)
	BINET (J. P.)
	BLONDEAU (Ph.)
	CERBONNET (G.)
	CHATELIN (C. L.)
	DAUTRY (P.)
	DEMIRLEAU
	DUBOST (Cl.)
	FAUREL (J.)
	FLABEAU (F.)
	GALEY (J. J.)
	GARBAY (M.)
	GARNIER (H.)
Pathologie chirurgicale	GAUDART-d'ALLAINES
	(Cl. de)
	GERMAIN (A.)
	LATASTE (J.)
	LOYGUE (J.)
	MAILLARD (J. N.)
	MERCADIER (M.)
	NATALI (J.)
	PELLERIN (D.)
	PERROTIN (J.)
	PREMONT (M.)
	ROBERT (H.)
	THOMERET (G.)
	VAYSSE (J.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
	BERTAUX (P.)
	COTTENOT (Fr.)
	LOEPER (J.) Pr. s. ch.
Pathologie expérimentale	MAURICE (J.)
	MIKOL (Cl.)
	PAUPE (J. R.)
	ACAR (J.)
	AUQUIER (L.)
	AUSSANAIRE (M.)
	BEAUMONT (J. L.)
	BERNIER (J. J.)
	BOUVIER (J.)
	BOUVRAIN (Y.)
	BRISSAUD (H.)
	BROCARD (H.)
	BUGE (A.)
	CANIVET (J.)
Pathologie médicale	CARLOTTI (J.)
	CATINAT (J.)
	CHRETIEN (J.)
	CLOAREC (M.)
	COBLENTZ (B.)
	CONTAMIN (F.)
	COURY (C.)
	DEBRAY (J.)
	ETIENNE (J. P.)
	FREZAL (J.)
	FRITEL (D.)

Pathologie médicale (suite).....

Pédiatrie - Puériculture

Pharmacologie

Physiologie

Physique médicale

Pneumo phtisiologie

Psychiatrie infantile

Radiologie médicale

Rhumatologie

FUNCK-BRENTANO (J. L.)
 GRIVAUX (M.)
 HAZARD (J.)
 HENNEQUET (A.)
 HIMBERT (J.)
 HOUSSET (E.)
 LAGRUE (G.)
 LESOBRE (R.)
 LEVEQUE (B.)
 MACREZ (C.)
 MOREAU (L.)
 NENNA (A.)
 NICK (J.)
 POULET (J.)
 ROYER (P.)
 TCHERDAKOFF (Ph.)
 THIBAUT (Ph.)
 TOURNEUR (R.)
 VILLIAUMEY (J.)
 WOLFROMM (R.)
 ALAGILLE (D.)
 ALISON (J.)
 CANLORBE (P.)
 GORIN (R.)
 LAFOURCADE (J.)
 LEPERCQ (G.)
 LESTRADET (H.)
 MALLET (R.)
 MANDE (R.)
 MINKOWSKY (A.)
 MOZZICONACCI (P.)
 POLONOVSKI (C.)
 REY (J.)
 RIBIERE (M.)
 ROSSIER (A.)
 VIALATTE (J.)
 BOISSIER (J.)
 LECHAT (P.)
 BARRES (G.)
 DURAND (J.)
 GIRARD (Fr.) m. conf.
 HUGELIN (A.)
 LAURENT (D.)
 SCHERRER (J.) pr. s. ch.
 VASSEUR (B.)
 CHANTEUR (J.)
 COURSAGET (J.)
 GREMY (F.) m. conf.
 MILHAUD (G.)
 PAGES (J. Cl.)
 PELLERIN (P.)
 ROUCAYROL (J. C.)
 pr. s. ch.
 TUBIANA (M.) m. conf.
 DECROIX (G.)
 ISRAEL (L.)
 MEYER (A.)
 RENAULT (P.)
 SORS (Ch.)
 DENICKER (P.)
 DUCHE (D.)
 FLAVIGNY (H.)
 DUBOST (J.)
 LEFEBVRE (J.)
 MICHEL (J. R.)
 MASSIAS (P.)

	MM.		MM.
	CAUHEPE (J.)		CHASSAGNE (P.)
	CERNEA (P.)		FOUET (P.)
	CHAPUT (Mme A.)	Thérapeutique	LABET (R.)
Stomatologie	m. c. agr.		MARCHE (J.)
	CREPY (Cl.)		AUVERT (J.)
	FLEURY (R.)	Urologie	MOULONGUET (A.)
	GRELLET (M.)		QUENU

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

	CABROL	Hydrologie	BESANCON (F.)
	COUINAUD		CORNET (A.)
Anatomie	GILLOT (C.)	Hygiène	BLANCHER (G.)
	HUREAU (J.)		CORRE-HURST (Mme L.)
	GAUTHIER-VILLARS		ROUSSEL (A.)
	(Melle P.) pr. s. ch.		SAPIN-JALOUSTRE (H.)
	ABELANET (R.)	Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Anatomie pathologique	CHOMETTE (G.)		LISSAC (J.)
	GOUYGOU (Ch.) pr. s. ch.		RAPIN (M.)
	NEZELOFF (CH.)	Maladies métaboliques	ANTOINE (B.)
	ORCEL (L.)		CROSNIER (J.)
	PAILLAS (J.)		RICHEL (G.)
	N. du BOUCHET (Mme)		SEBAOUN (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.)	Médecine légale	BOURGUIGNON (A.)
	VOURC'H (G.)		FOURNIER (E.)
	BARBIER (P.) pr. s. ch.		GUENIOT (M.)
	CHRISTOL (D.)	Médecine du travail	HADENGUE (A.)
Bactériologie	DAGUET (G.)	Neuro-Chirurgie	ALBAHARY (C.)
	LE MINOR (L.)		PERTUISET (B.)
	TOURNIER (P.)		CAMBIER (J.)
	BAULIEU Et. m. conf.		CATHALA (H.)
	BOURILLON (R.)		ESCOUROLLE (R.)
	CARTIER (P.) pr. s. ch.		GAUTIER (J. -Cl.)
	CORNILLOT (P.)	Neuro-Psychiatrie	LAPRESLE (J.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J. Cl.)		LEREBoullet (J.)
	GONNARD (P.)		PICHOT (P.)
	JEROME (H.)		TARDIEU (G.)
	KRUH (J.)		GRANJON (A.)
	LEGRAND (J. Cl.)		HERVET (E.)
	NORDMANN (J.)		LE LORIER (G.)
			LEVY (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)	Obstétrique	LEWIN (D.)
	BENHAMOU (J. P.)		MUSSET (R.)
Biologie médicale	BOIVIN (P.)		ROBEY (M.)
	HARTMANN (L.)		SENEZE (J.)
	pr. s. ch.		SUREAU (C.)
	BOIRON (M.)		TCHOBROUTSKY (Mme C.)
Carcinologie	DENOIX (P.)		THOYER-ROZAT (J.)
	MATHE (G.)		AUVERT (Mme B.)
	SELIGMANN (M.)		BREGEAT (P.)
Cardiologie	HATT (P. -Y.)	Ophthalmologie	DUBOIS (A.)
	CIVATTE (J.)		FONTAINE (Mme M.)
	DUPERRAT (B.)		SARAUX (H.)
Dermato-Syphiligraphie	HEWITT (J.)		DUPARC (J.)
	TOURAIN (R.)		MAURER (P.)
	HEITZ (F.) m. conf.	Orthopédie	MEARY (R.)
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)		POSTEL (M.)
Embryologie	ROUX (CH.)		RAMADIER (J.)
	BESSIS (M.)		DEBAIN (J.)
	BILSKI-PASQUIER (G.)	Oto-Rhino-Laryngologie	PIALOUX (P.)
Hématologie	DAUSSET (J.)		SERGEANT (H.)
	DUHAMEL (G.)		GOLVAN (Y.)
	COUJARD (R.) pr. s. ch.	Parasitologie	HO THI SANG (Melle)
	DA LAGE		LAPIERRE (J.)
Histologie	MAROIS (M.)		
	RACADOT (J.)		
	SCHRAMM (B.)		

III. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J. M.)	Clinique pédiatrique et	
Clinique médicale	RAMBERT (P.)	puériculture	LAPLANE (R.)
	THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
	GRASSET (J.)	Clinique urologique	KUSS (R.)
Clinique obstétricale	MAYER (M.)		
	MORIN (P.)		

IV. - PROFESSEURS DETACHES

DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Melle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Melles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.)
	Melle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A ma Mère,

Le Docteur Suzanne LECONTE LORSIGNOL

Médecin Chef des Hôpitaux Psychiatriques

in memoriam

A Mon Père , le Professeur Maurice LECONTE

Médecin Chef des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine

et

à Madame Paulette LECONTE

A Monsieur le Professeur P. DESGREZ

qui nous a inspiré ce travail et
nous a donné les moyens de le
mener à bien dans son laboratoire.

Avec nos respectueux remercie-
ments.

A Monsieur le Professeur G. BROUET

qui nous a fait l'honneur de nous
accueillir dans son service.

En témoignage de notre déférence.

A Monsieur le Docteur LEGRAND

dont l'expérience et l'aide nous furent
si précieuses pour **aplanir** les diffi-
cultés rencontrées au cours de notre
travail.

A Monsieur le Docteur Ph. GENET

qui nous a fait également l'honneur
de nous aider de ses conseils.

A nos Maîtres en Externat :

Monsieur le Professeur BROUET

Monsieur le Professeur DEROT

Monsieur le Professeur HAZARD

Monsieur le Professeur JUSTIN BESANCON

Monsieur le Professeur LORTAT JACOB

Monsieur le Professeur LELONG

Monsieur le Professeur MICHAUX

Monsieur le Professeur PEQUIGNOT

Monsieur le Professeur PERRAULT

Monsieur le Professeur VARANGOT

A Monsieur le Docteur **PARIENTE**

dont nous avons suivi l'enseignement
au cours de nos études.

En témoignage de gratitude.

A mes Collègues et Amies du Laboratoire de
Biochimie Appliquée du Professeur DESGREZ :

Mesdames DAVID
 DANSART

Mlles : BOBAS
 FRENAUT
 VANNIER

A mes Soeurs ,

A mes Amis.

INTRODUCTION

Parmi les animaux de laboratoire, le rat a souvent été choisi pour étudier le catabolisme des hormones stéroïdes. Le foie de rat a servi ainsi à de nombreuses expériences de transformation in vitro de la progestérone, du cortisol, des androgènes et des oestrogènes.

Paradoxalement, la connaissance de ses hormones endogènes est plus fragmentaire, notamment aux derniers stades du catabolisme concernant les modes d'excrétion et la nature des métabolites excrétés.

oOo

RAPPEL SUR LE METABOLISME DES HORMONES SURRENALIENNES CHEZ LE RAT

I - SECRETION

En 1952, M. SAFFRAN, B. GRAD et M. BAYLISS (1) ont montré qu'une surrénale de rat in vitro est capable de produire des substances corticoïdes et que cette production est stimulée par la présence de corticotrophine. Par contre, ces substances ne sont pas produites par des coupes de foie ou de testicule placées dans les mêmes conditions.

A la même époque, BUSH (2) fait une étude analytique des différences de sécrétion de la surrénale entre diverses espèces animales.

Les principales hormones sont la corticostérone (B) et le cortisol (F) toujours présentes dans le sang veineux surrénalien, mais dans un rapport très variable.

Chez le rat, le rapport F / B est inférieur à 0,05 et la corticostérone est l'hormone cortico-surrénalienne principale de cet animal.

En outre, l'auteur note la présence de 11- β -OH androsténédione, de traces de composé A, d'un composé Δ_4 3 céto non saturé qu'il n'a pas identifié.

B. SINGER et M.P. STACK-DUNNE (3) en 1955 ont étudié la sécrétion d'aldostérone et de corticostérone chez le rat.

- des rats normaux soumis à un stress sécrètent de l'aldostérone et de la corticostérone dans le rapport 0,30 / 1

- un traitement par la corticotrophine ou un régime pauvre en potassium entraîne une chute de la sécrétion d'aldostérone mais non de celle de la corticostérone et le rapport passe à 0,044 / 1 et 0,014 / 1 respectivement.

- chez des rats hypophysectomisés, ce rapport au contraire, passe à 3,65 / 1.

Deux jours après hypophysectomie ou 14 jours, mais avec un traitement quotidien de corticotrophine, une stimulation entraîne une réponse analogue à celle des rats normaux.

Par contre, 7 jours après hypophysectomie en l'absence d'un traitement par corticotrophine, la réponse demeurée normale pour l'aldostérone, est diminuée pour la corticostérone et le rapport reste inchangé.

Les auteurs concluent que les sécrétions d'aldostérone et de corticostérone sont deux phénomènes indépendants, la corticostérone étant sous la dépendance de la corticotrophine; l'aldostérone étant inhibée par la corticotrophine ou un régime pauvre en potassium.

En 1960, ENDROCZI et YANG (4) analysant les différents stéroïdes du sang veineux surrénalien ont conclu à la présence de :

- corticostérone : 6, 1 μg / 100 g poids corporel / heure
- composé X = 3,05 μg
- 11 déhydrocorticostérone : 1 à 3 μg
- 4 androstène : 3 - 17 dione 1 à 5 μg
- 4 androstène 11 ol 3 17 dione 1 à 5 μg
- 6 hydroxycortisol : inférieur à 0,5 μg
- aldostérone : 0,87 μg .

En 1961, PERON (5) d'une part et BIRMINGHAM (6) de l'autre, montrent que les deux principaux corticostéroïdes du rat sont : la corticostérone et le composé X 2 qu'ils identifient comme la 18 hydroxy desoxy corticostérone jusqu'alors considérés comme des 17 α -hydroxy car réagissant avec le Porter et Silber

mais plus rapidement qu'eux. Le composé X 1 en serait la forme hydrogénée.

En outre, PERON (7) injectant de la 17 α -progestérone tritiée à des surrénales de rat, obtient in vitro de la 18 OH-désoxycorticostérone et de la 18 OH-corticostérone tritiées.

2 - TRANSPORT

Le transport des hormones cortico-surrénaliennes se fait grâce à une liaison à des protéines plasmatiques : le mécanisme a été étudié essentiellement chez l'homme; on a constaté l'existence de deux types de liaison :

- liaison avec l'albumine :
 - . de faible affinité, mais de grande capacité,
- liaison avec la "transcortine"
 - . de faible capacité, mais de grande affinité.

La transcortine est une α_2 globuline qui a été étudiée par BOULOUARD et FONTAINE. (8).

Ils ont constaté qu'en fait, il existe trois facteurs plasmatiques capables de lier la corticostérone chez le rat, qu'ils ont nommé transcortines A, B, C :

B et C correspondent à la transcortine de grande affinité

A diffère de l'albumine mais ayant mêmes propriétés : faible affinité, grande capacité.

A l'état de base, la plus grande partie des produits de sécrétion de la surrénale est liée à des protéines, mais leur capacité de fixation est assez faible car, comme l'ont montré KNIGGE et HOAR (9), lors d'un stress tel que l'anesthésie à l'éther ou au penthotal, la majorité des stéroïdes libérés alors sont à l'état libre. Par contre, lors d'une exposition prolongée au froid, le taux des stéroïdes plasmatiques est également accru, mais ils sont liés aux protéines dans leur presque totalité.

Il s'agit d'une liaison spécifique. WESTPHAL (10) et collaborateurs ont montré que le sérum de rat présente une plus grande affinité de liaison pour la corticostérone que pour le cortisol alors que c'est l'inverse pour le plasma humain.

Ils ont montré, en outre, que la capacité de fixation de la transcortine est plus élevée chez les rats surrénalectomisés ou hypophysectomisés que chez le rat normal. Autrement dit, que la capacité de fixation est d'autant plus grande que le taux de corticostérone est plus bas.

3 - LA CORTICOSTERONE PLASMATIQUE

Est dosée par une technique simple basée sur la fluorescence de la corticostérone dans l'acide sulfurique décrite par GUILLEMIN (11, 12). L'injection d'A.C.T.H. entraîne une élévation maximum de la corticostérone plasmatique, quinze minutes plus tard. Le taux revient à la normale une heure après l'injection.

Chez l'animal surrénalectomisé subsiste une "fluorescence résiduelle" non liée à la présence d'hormones cortico-surrénaliennes dans le plasma et non modifiée par l'injection d'A.C.T.H. correspondant à 2 à 4 ug de corticostérone p. cent ml de plasma.

4 - VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES DU TAUX DE CORTICOSTERONE SURRENALIENNE OU PLASMATIQUE

Elles sont sous la dépendance de 4 facteurs :

- a) - le stress,
- b) - l'âge,
- c) - l'alimentation de l'animal,
- d) - le sexe.

a) - Le stress

Le rat est un animal éminemment stressable et très tôt, différents auteurs se sont aperçus de fortes variations du taux plasmatique ou surrénalien de la corticostérone, en fonction du stress :

- l'anesthésie à l'éther ou au nembutal en constituent un exemple comme l'a montré BEIGELMAN en 1956 (13) : étudiant le taux de la corticostérone dans le sang veineux surrénalien, du rat selon divers modes d'anesthésie, il constate qu'il est supérieur après utilisation d'éther à celui qu'on obtient après anesthésie au nembutal.

- GUILLEMIN, YATES (14), KITAY (15), KOCH (16) arrivent à des résultats analogues. Les taux donnés par leurs nombreux travaux sur le sujet montrent de grandes variations selon :

- les conditions dans lesquelles sont faits les prélèvements.
 - . stress des animaux (fracture)
 - . anesthésie ou non,
 - . mode de prélèvement du plasma : décapitation, ponction de l'aorte abdominale précédée ou non de surrénalectomie bilatérale.
- le sexe de l'animal

En effet, SAKIZ (17) constate que devant une agression, la surrénale de la femelle réagit plus que celle du mâle.

La réponse surrénalienne est extrêmement rapide, dans les minutes qui suivent le stress; c'est cette hypersensibilité au rat qui en fait un animal difficile à explorer dans des conditions de base stables.

b) - M. THORNTON (18) et collaborateurs ont étudié l'influence de l'âge sur les stéroïdes plasmatiques du rat; ils ont constaté une augmentation progressive du taux de la corticostérone plasmatique, le plus bas chez des animaux de 40 à 55 g., le plus élevé chez des animaux de 300 à 370 g.

c) - L'alimentation des animaux :

MUNRO STEELE (19) observe que l'administration per os à des rats de larges doses d'un seul amino-acide notamment la méthionine ou la leucine, entraîne une augmentation de la corticostérone circulante (pendant 24 heures).

Par contre, un régime carencé en protéines ou en certains acides aminés suscite également, s'il est prolongé et aboutit à un état de dénutrition, une augmentation de la corticostérone circulante (ADAM et collaborateurs)(20).

Ceci est plus marqué si la carence porte sur des acides aminés tels que la valine, l'isoleucine, les acides soufrés et phénoliques.

De même, un régime hyperlipidique ou hyperprotidique entraîne, sur le plan histologique des modifications de la surrénale évoquant un hyperfonctionnement (COMBESCOT et collaborateurs)(21).

Pour HERBST, GLENNISTER, YATES et URQUARD (22), la quantité de nourriture absorbée entraîne une diminution de la métabolisation hépatique et seul les stress responsables d'une diminution de cette absorption influent sur le métabolisme hépatique.

d) - Le sexe

Il existe, en effet, un dimorphisme sexuel de la glande surrénale chez le rat qui a été à l'origine de nombreuses études.

- la surrénale du rat femelle est significativement plus grosse que chez le rat mâle.

D'autre part, KITAY (16) constate que le taux de corticostérone dans la veine surrénale est de 2,5 fois plus élevé chez la femelle que chez le mâle.

S'agit-il de deux phénomènes indépendants ou au contraire, l'un d'eux ne serait-il pas la conséquence de l'autre. Un point paraît acquis : le rôle trophique des oestrogènes sur les surrénales.

- Pour CARTER, (23), SUCHOWSKY (24) l'administration des oestrogènes entraîne une augmentation du poids de la glande chez le rat castré mâle ou femelle. La testostérone reste sans influence.

- par contre, pour GOMPERTZ (25), si les oestrogènes sont stimulants, les androgènes sont inhibiteurs de la fonction surrénalienne.

Cette action des oestrogènes serait une potentialisation de l'action de l'A.C.T.H.

- Pour ZUCKERMAN (26), l'action corticotrophique des oestrogènes serait démontrée par leur administration chez l'animal hypophysectomisé.

- celle-ci n'entraîne pas un effet évident sur le cortex surrénalien.

- CHESTER JONES (27) attribue les résultats variables obtenus par différents auteurs à une inhibition hypophysaire lors d'administration d'oestrogènes trop importante.

- GEMZELL (28) constate, d'autre part, une augmentation de la sécrétion d'A.C.T.H., chez le rat mâle après administration d'oestradiol.

- de même, COURRIER (29), qui obtient chez le rat hypophysectomisé une réponse plus grande après A.C.T.H. chez la femelle que chez le mâle.

L'action trophique des oestrogènes qu'elle soit d'origine hypophysaire ou directe s'accompagne-t-elle d'une variation de la sécrétion de la glande ?

NICOLA (30) a étudié le contenu des glandes surrénales chez le rat castré.

- On observe, après castration du mâle, une régression de la corticostérone intra-glandulaire alors que le poids de la glande ne varie pas.

- chez la femelle, la décroissance du taux de corticostérone est beaucoup plus marquée et s'accompagne d'une diminution de poids de la glande.

- il y a donc une dissociation entre les facteurs influençant le poids de la surrénale et ceux qui jouent sur le taux de corticostérone chez le mâle, mais ce fait n'est pas observé chez la femelle.

4 - LE CATABOLISME des hormones cortico-surrénaliennes se fait essentiellement au niveau du foie. Il a été la source de nombreux travaux tant in vivo qu'in vitro.

Il en ressort que le foie est capable de transformer les corticoïdes en des composés hydrosolubles et rapidement éliminés par les urines et par la bile :

Cette fonction hépatique est considérée comme une fonction d'inactivation et d'élimination des stéroïdes.

- le métabolisme se fait en deux temps :

1) - Réduction des stéroïdes

- sur les animaux éviscérés, les tissus périphériques ont bien le pouvoir de réduire la double liaison 4 - 5 et la fonction 20 cétone. Mais la réduction de la fonction 3 cétone en fonction alcool est le fait du foie uniquement (BERLINER, GROSSER, DOUGHERTY (37)).

YATES, HERBST et URQUARD ont constaté l'existence d'une différence de la réduction de $\Delta 4-3$ céto stéroïdes par le foie entre femelle et mâle. (32, 33, 34).

In vitro, des hémogénats de foie de rat adulte femelle réduisent le noyau A des $\Delta 4-3$ céto 3 à 10 fois plus vite que des homogénats de foie de mâle; ceci est lié à une plus grande concentration des $\Delta 4-3$ céto hydrogénases microsomaux et non à une variation de disponibilité des pyridines nucléotides réduits

ni à la présence d'activateurs chez la femelle ou d'inhibiteurs chez le mâle.

La castration augmente le taux de réduction des $\Delta 4-3$ céto et la testostérone l'abaisse chez le mâle.

Chez la femelle, ni l'ovariectomie, ni l'administration d'oestrogène n'entraînent de modifications.

Cette différence dans le pouvoir de réduction des stéroïdes par le foie pourrait être à l'origine des différences de taille des surrénales entre mâles et femelles. En effet, chez le hamster doré, le rapport de l'activité des $\Delta 4$ hydrogénases est inversé et c'est le mâle qui a les surrénales les plus volumineuses.

TROOP (35), étudiant les différences sexuelles du métabolisme hépatique a noté qu'elles portaient non seulement sur la réduction du noyau A mais aussi sur celle de la chaîne latérale mais sur ce dernier point, c'est le foie des mâles le plus actif et ce phénomène est entièrement sous dépendance hormonale. la castration et l'administration d'oestrogènes ou d'androgènes montre le caractère inhibiteur des hormones femelles et favorisant des hormones mâles. En outre, la cortisone réduit cette activité sur la chaîne latérale dans les deux sexes et sur le noyau A uniquement chez les mâles.

Le temps de réduction du noyau A en composés tétra hydrogénés et de la chaîne latérale 20 cétone se situe au niveau des cellules réticulo-endothéliales du foie.

- les enzymes responsables de ces réductions ont été localisés à la fraction microsomale par les travaux de RECKNAGEL (37) et ceux de FORCHEILLI (36). Ce dernier a montré, en outre, que la différence du taux de réduction du noyau A entre mâle et femelle est lié à la fraction microsomale qui contient la $\Delta 4-5 \alpha$ hydrogénase chez la femelle. Le mâle posséderait également une $\Delta 4-5 \beta$ hydrogénase dans le surnageant.

Pour RECKNAGEL (37), la 20 cétone réductase est spécifique des composés 17, 21, dihydro 20 cétone. Et les 17 désoxy stéroïdes sont moins sensibles à son action.

- Pour TOMKINS (38) la spécificité des enzymes apparaît avec une purification plus poussée.

2) - Conjugaison

Il s'agit d'un phénomène spécifiquement hépatique, comme le prouve le fait que :

- les animaux hépatectomisés ne forment pas de conjugués après injection intra-veineuse de cortisol.

- alors qu'après clampage de la veine cave, la congestion hépatique qui en résulte entraîne une diminution de l'inactivation des stéroïdes (YATES)(39) et qu'in vitro, la capacité de réduction du cycle A est abaissée de 70 % par rapport à la capacité d'un foie normal.

Cette conjugaison est le fait exclusif des hépatocytes.

Comme il a été dit précédemment, de nombreux facteurs modifient l'activité hépatique :

- notamment les hormones sexuelles,
- mais aussi le contrôle hypophysaire.

YATES (14) trouve une nette corrélation entre capacité d'inactivation des hormones stéroïdes par le foie in vitro et taille de la surrénale.

L'hépatectomie partielle entraîne une atrophie surrénalienne.

Il est logique de penser que c'est le degré d'inactivation des stéroïdes qui détermine la quantité de stéroïdes libres circulant et donc le taux de sécrétion par la glande surrénale.

5 - EXCRETION

A l'aide d'études avec des stéroïdes marqués, différents auteurs ont précisé le mode d'excrétion des métabolites hormonaux.

A la suite d'expériences in vitro, par perfusion de foie isolé avec corticostérone et cortisol tritiés, BERLINER (40) démontre que la totalité de la radioactivité est retrouvée dans la bile sous forme de conjugués hydrosolubles.

Les travaux de WYNGAARDEN et PETERSON (41) ont précisé in vivo la destinée des métabolites du cortisol après administration sous-cutanée de cortisol 4-C 14 à des rats :

L'excrétion biliaire se poursuit par un passage dans le milieu intestinal et l'élimination dans les matières fécales de 75 % de la radioactivité injectée.

Les 25 % restant subissent un cycle entéro-hépatique et sont éliminés finalement dans les urines.

6 - REGULATION

Nous avons vu déjà l'importance du facteur hypophysaire :

- rapidité de la réponse surrénalienne chez le rat, très sensible au moindre stimulus extérieur,
- modification de l'inactivation hépatique au cours d'un stress chronique.
- par contre, pour YATES (14), l'A.C.T.H. n'a aucune action sur le foie.

Rappelons l'importance des hormones sexuelles et le rôle de la thyroïde.

- l'augmentation provoquée par les hormones thyroïdiennes serait liée à une augmentation de la 5 β hydrogénase et du T.P.N.H. pour M. QUIRE et TOMKINS (38).

Nous avons voulu rechercher si les greffes intra-spléniques des surrénales pouvaient apporter une contribution à l'étude du métabolisme de la corticostérone chez le rat.

En effet, le branchement direct de la sécrétion surrénalienne sur le foie pose un problème majeur :

- celui de l'inactivation de la corticostérone dès sa sortie de la glande. La partie qui échappe à la métabolisation hépatique suffit-elle pour assurer un apport hormonal suffisant aux différents tissus ?

Nous allons tout d'abord rappeler des données physiologiques de différents auteurs qui ont pratiqué des greffes intraspléniques de diverses glandes endocrines.

oooo

- II -

RAPPEL SUR LES GREFFES DE GLANDES ENDOCRINES

Leur intérêt pour mettre en évidence le rôle du foie dans le métabolisme des stéroïdes

A - HISTORIQUE

1) - Depuis les travaux de P. CANALIS qui en 1887 a étudié la régénération des surrénales chez le lapin, de nombreux auteurs ont effectué des greffes de surrénales chez d'autres animaux notamment la grenouille, le chat et le rat (LEROY)

2) - Les premières greffes intra-spléniques ont été faites dans le but d'étudier l'action du foie in vivo sur les produits de sécrétion d'une glande endocrine, en utilisant cette particularité des vaisseaux spléniques de se drainer totalement dans la circulation porte-hépatique.

GOLDEN et SEVRINGRAUS (43) en 1938, ont confirmé le rôle du foie dans l'inactivation des oestrogènes en comparant les résultats de la transplantation d'ovaire de rats femelles soit dans la rate, soit dans la région axillaire.

Par suite, de nombreux travaux portant sur les greffes d'ovaire ont fourni des preuves de l'action du foie sur les oestrogènes, parallèlement aux études faites in vitro :

- ZONDECK (1934)(44)

- HELEN (1940)(45), montrent l'inactivation de l'oestradiol par incubation en présence d'homogénats du foie.

ISRAEL et coll. (1937)(46) observent l'inactivation d'oestrogènes après passage dans un système coeur-poumon foie et non coeur poumon.

Les premières greffes de surrénales (47) dans le système porte furent faites en 1940 par EVERSOLE, EDELMAN et GAINT(48) qui ont étudié l'évolution comparée de greffes intra-hépatiques, intra-mésentériques, intra-rénales et intra-ovariennes.

Ils ont constaté l'échec des greffes intra-hépatiques fréquent alors que les greffes intra-mésentériques donnaient les mêmes résultats favorables que les intra-rénales et intra-ovariennes.

BUTCHER en 1948 (48) reprenant la technique de GOLDEN et SEVRINGHAUS, étudie le rôle du foie sur les produits de sécrétion cortico-surrénalienne par des transplants intra-spléniques; il conclut à la non-inactivation hépatique mais le critère choisi d'une fonction surrénalienne correcte est sujet à caution.

Il s'agit de l'accélération de la pousse du pèlage qui apparaît en cas d'insuffisance surrénalienne comme il l'avait démontré en 1937,(49), et de la survie du rat. Les tests ne permettent :

- ni d'apprécier de façon précise le fonctionnement du greffon,
- ni d'éliminer une action du foie sur le métabolisme des stéroïdes surrénaliens

Ultérieurement, des divergences d'opinions sont apparues parallèlement aux variations des critères adoptés. (KOVACKS, 1953 (50)-C. DOSNE de PASQUALINI (51)(1951) (52) - G. READ - 1951) et bien d'autres.

B - ETAT ACTUEL DE LA QUESTION

1) - Les greffes ovariennes intra-portales :

S. et R. BISKIND (53 - 54) ont montré que chez la rate castrée, l'implantation intra-splénique d'un ovaire est suivi d'une évolution tumorale du greffon. L'explication qu'ils en donnent est la suivante :

- les hormones secrétées par le greffon empruntent le système porte et sont inactivées par le foie,
- l'hypophyse réagit par une sécrétion accrue de gonado-stimulines agissant sur le greffon.

Ce phénomène a été également constaté pour les greffes surrénales (BERNSTEIN 1957)(76).

KULLANDER (56) obtient une régression macroscopique du greffon tumoral par hypophysectomie mais il persiste des cellules granuleuses de plaques tumorales à l'examen histologique.

En outre, l'administration d'oestrogène n'a pas d'action évidente sur le greffon hypertrophique.

Les facteurs responsables de la libération des gonadotrophines hypophysaires seraient, pour STURGIS (55) les produits de dégradation des stéroïdes ovariens lors de leur passage dans le foie. On note un stockage de gonadotrophine, L H vraisemblablement, dans l'hypophyse de rats témoins castrés alors qu'un greffon ovarien intra-splénique provoque sa libération dans la circulation générale.

Une autre preuve indirecte de l'inactivation des hormones par le foie est l'atrophie du tractus génital qu'entraîne une greffe intra-splénique de gonade, ceci en l'absence d'adhérences pariétales court-circuitant le système porte.

Les organes génitaux de ratteuses porteuses de greffes ovariennes pèsent significativement moins lourds que ceux de témoins normaux (BERNSTORF)(57).

La greffe intra-splénique de testicule n'entraîne aucune action sur le tractus génital du rat mâle castré alors que les greffes sous cutanées sont actives.

Cependant, pour certains auteurs, le foie est incapable d'inactiver la totalité de la sécrétion du greffon.

- l'atrophie des organes est incomplète, moins importante que chez le castrat (BERNSTORF).(57)

- le poids de l'utérus des animaux greffés est en relation avec celui du greffon (KULLANDER)(56).

LACOUR a montré (58) que les cellules de castration n'existent que chez les animaux non porteurs de tumeurs ou dont le greffon n'est qu'au début de son évolution tumorale. Elles disparaissent ensuite si le greffon est plus évolué.

Tout se passe comme si, au début, la sécrétion du greffon était minime et inactivée complètement par le foie; puis devenant plus importante, elle débordait le barrage hépatique et une certaine quantité d'hormones passait dans la circulation générale.

La disparition des cellules de castration, phénomène très sensible, apparaît bien avant les manifestations sur le tractus génital de l'action des hormones sexuelles.

2) - Les greffes surrénaliennes

Ont des caractéristiques communes quelle que soit leur localisation, mais certaines autres liées à la position intra-portale.

a) - Il est bien connu depuis les travaux de LOEB (59), de WYMAN (60), de INGLE (61) que la parenté génétique entre donneur et hôte est de première importance dans la réussite des homogreffes.

WOODRUF (62) a étudié le maintien de la greffe sous cortisone, A.C. T.H. ou les deux associés, sans résultats favorables.

Les auto-transplants de surrénales donnant toujours le meilleur pourcentage de bons résultats.

b) - La surrénale, immédiatement greffée, dégénère, excepté une petite couche de zone glomérulaire et la capsule périphérique à partir desquelles va se produire la régénération de la glande (INGLE) (61).

Après quatre mois, le greffon peut être considéré comme viable, et ceux qui dégénèrent présentent un envahissement lymphocytaire sous cortical. Il est à noter que seul le cortex est capable de se reconstituer : la médullaire disparaît définitivement. Elle ne se régénère pas dans les greffes surrénales (BUTCHER - 49, INGLE IGGINS - 63, FLOYD - 64).

WOODRUF (65) signale également la nécrose médullaire et de la plus grande partie de la capsule.

BELLINI (66) en 1958, décrit la régénération du greffon en quatre phases :

- 1) - revascularisation,
- 2) - résorption des tissus dégénérés totale au cours des deux premières semaines,
- 3) - prolifération de tissu cortico-surrénalien au cours du premier mois,
- 4) - différenciation en zone de tissu régénéré.

Des modifications caractéristiques de l'aspect histo-chimique des cellules accompagnent ces quatre stades (cholestérol, acide ascorbique, phosphatase alcalines et glycogène).

c) - Une relation existe entre le nombre de transplants et le volume total de tissu surrénalien régénéré.

WYMAN et Tum SUDEN (67 - 68) ont trouvé que la quantité totale de tissu régénéré dans une autogreffe intra-musculaire chez le rat est bien constante pour chaque sexe, indépendante du nombre de masses implantées et ont suggéré qu'un facteur fonctionnel limite le développement des greffes. Mais ceci n'est vrai qu'après les deux premières semaines qui suivent l'intervention. Le volume par transplant est alors inversement proportionnel au nombre de greffes.

La présence de glandes surrénales accessoires disséminées dans le péritoine a donc un effet inhibiteur sur le développement d'une greffe, de même que la régénération in situ de la glande si l'exérèse n'a pas été totale (INGLE et HIGGINS - 63)(WYMAN et Tum SUDEN - 67-68), d'autant plus qu'un tissu bien innervé et vascularisé a plus de chance d'être fonctionnel qu'un simple greffon.

Ce principe, énoncé par HALSTED en 1908 (69) au sujet de greffes parathyroïdiennes, domine sur le plan pratique le problème de la réussite des greffes.

L'interprétation qu'on en donne est l'inhibition par les hormones surrénaliennes de la stimulation hypophysaire nécessaire au développement du greffon.

D'où la rupture de cet équilibre surrénale-hypophyse lors des greffes dans le système porte et leur hypertrophie particulière.

d) - WYMAN et Tum SUDEN (70) ont montré l'absolue nécessité de la présence d'une hypophyse intacte pour assurer le développement, tant des auto que des homogreffes surrénaliennes.

Par ailleurs, les surrénales atrophiques des hypophysectomisés peuvent être greffées avec succès chez des rats possédant leur hypophyse.

Par contre, pour Linda PLZAK (71), les auto-greffes peuvent survivre chez le rat hypophysectomisé mais leur régénération est moindre que chez le rat dont l'hypophyse est restée intacte.

L'ACTH stimule bien la régénération de la greffe mais d'une façon moindre que l'hypophyse.

WOODRUF (73) constate qu'à forte dose, la corticothérapie exerce un effet nocif, tant sur le développement de la greffe que sur le rat. A doses faibles, associée à l'A.C.T.H. l'effet nocif n'est que temporaire.

3) - Les greffes intra-portales

Ce sont surtout les travaux de BERNSTEIN (73-81) qui ont porté sur les greffes intra-spléniques et épiploïques. Les résultats sont intéressants à comparer avec ceux qu'obtenaient BISKIND (53) et KULLANDER (56), lors des greffes ovariennes intra-spléniques.

BISKIND (56) attribuait l'hypertrophie ovarienne à une stimulation réactionnelle d'origine hypophysaire.

KULLANDER admettait une part hypophysaire, mais non totale puisque si l'hypophysectomie entraîne une régression du greffon, les oestrogènes n'agissent pas comme freinateurs.

STURGIS (53), donc considère que ce sont les produits de dégradation et non la disparition des oestrogènes qui agissent comme stimulus hypophysaire.

BERNSTEIN constate une hypertrophie très importante de la surrénale intra-splénique. Mais loin de l'attribuer à une réaction hypophysaire liée à l'inactivation de la sécrétion stéroïdienne par le foie, il conclut que :

- le foie n'a pas un rôle destructeur sur la sécrétion hormonale de la greffe,

- car :
 - la grossesse est possible,

- l'alloxane n'entraîne pas de convulsions ni de morts comme chez le surrénalectomisé (75).

- l'ovariectomie prévient l'apparition de cette hypertrophie (76)

- de même que l'administration d'androgènes et la font disparaître si elle est installée (80).

- chez le mâle, elle n'apparaît que sous oestrogènes.

Le phénomène est donc très dépendant des hormones sexuelles, induit par les oestrogènes et inhibé par les androgènes. (78, 81)

En outre, il ne peut être reproduit avec la même intensité par injections d'A.C.T.H. (79).

Cependant, l'hypophysectomie abolit l'effet des oestrogènes.

Pour YATES, l'action des oestrogènes se situerait au niveau du foie entraînant une augmentation de la capacité du foie à inactiver les stéroïdes (32-33)

Il est à noter que cette hypertrophie n'est pas retrouvée par tous les auteurs de greffes intra-portales.

C - SECRETION ET LIBERATION DE LA CORTICOSTERONE PAR LA SUR-RENALE TRANSPLANTEE.

Les greffes de surrénales ont déjà été utilisées comme moyen d'étude de la sécrétion de la corticostérone et de sa libération dans la circulation, mais le greffon est placé sur la capsule rénale.

1) - MASSON, (83), MORITZ, PERON, en 1958 (82) chez l'animal ayant subi une surrénalectomie d'une part et une énucléation de l'autre, notent une réduction de la synthèse des corticoïdes au 21ème jour par rapport à une glande témoin d'animal unisurrénalectomisé.

2) - MACCHI, LELAND, WYMAN, en 1960 (83-84), mesurent au bleu de tétrazolium le potentiel corticostéroïdo-génétique des surrénales régénérées dans le mésentère et intra-musculaires, ont constaté :

1- un rendement normal in vitro, en présence ou en l'absence d'A.C.T.H. pour les surrénales régénérées in situ au 30ème jour et plus.

2- par contre, les surrénales transplantées montraient une réduction d'activité sécrétoire de 50 % au 14ème jour.

3)- in vivo les glandes énucléées étaient toujours fonctionnellement meilleures que les surrénales greffées au 90ème jour. Les greffes intra-musculaires étaient similaires aux intra-mésentériques.

4)- en général, il y avait une relation entre capacité fonctionnelle et poids de la glande.

3) - KOCH et collaborateurs (85-88) ont étudié les corrélations entre sécrétion et excrétion par la surrénale normale et greffée sous la capsule rénale. Ils ont conclut :

- qu'il existe une dissociation entre sécrétion et libération dans le sang des produits élaborés par la greffe (87)

- dans les conditions de base, la teneur en corticostérone de la glande est la même dans la greffe que dans la surrénale énucléée régénérée in situ.

- mais, au cours du stress, contrairement à la surrénale régénérée in situ, la greffe accumule la corticostérone à de fortes concentrations, supérieures à celles trouvées chez l'animal normal soumis au même stress. (87)

- l'administration d'A.C.T.H. a donné des résultats analogues, bien que à des taux de corticostérone un peu inférieurs qu'au cours du stress (86).

- si chez le rat normal, il y a une variation parallèle de la corticostérone plasmatique et surrénalienne au cours du stress, chez l'animal greffé le taux plasmatique varie peu (88),

- les auteurs concluent à une libération de la corticostérone difficile par le greffon, soit liée à une néovascularisation déficiente, soit liée à l'absence de médullo-surrénale et d'innervation sympathique.

En outre, la capacité de synthèse accrue du greffon peut être attribuée à une augmentation du taux plasmatique d'A.C.T.H. elle-même liée à une sécrétion hypophysaire accrue ou une disparition de la corticotrophine plasmatique ralentie, si le tissu surrénalien est bien le lien d'inactivation de l'A.C.T.H.

- III -

TECHNIQUES EXPERIMENTALES

Notre travail dans le laboratoire du Professeur DESGREZ a été divisé en deux parties.

Nous avons tout d'abord réalisé en série, des greffes intra-spléniques de surrénales et avons dosé la corticostérone intra-surrénalienne et plasmatique.

Nous avons poursuivi nos recherches non plus en étudiant le comportement des greffons, mais en essayant de dégager plus particulièrement le rôle du foie dans le métabolisme de la corticostérone. Nous avons été ainsi amené à injecter à de nombreux rats de la corticostérone tritiée par voie intra-splénique non sans avoir au préalable, étudié le comportement d'une injection identique, mais réalisée par voie intra-jugulaire.

Dans toutes les expériences, nous avons utilisé des rats femelles de souche Sherman pesant entre 200 et 250 g nourris avec un régime standard.

Le choix de la race a été motivé par les travaux de LARVOR (91) qui conclut à la faible fréquence de surrénales accessoires.

Le choix du sexe a été motivé par les nombreux travaux qui établissent un taux de sécrétion de la corticostérone plus élevé pour les rats femelles.

I - TECHNIQUE DE LA GREFFE INTRA-SPLENIQUE

Nous avons pratiqué 110 greffes intra-spléniques.

1 - L'anesthésie

- a consisté en l'injection intra-péritonéale de 1,5 ml pour 100 g de poids d'animal, d'une solution de chloral à 2 % portée à 37°.

- ultérieurement, en cours d'intervention, l'anesthésie a été poursuivie à l'éther. Nous avons eu peu de décès liés à l'anesthésie.

2 - La surrénalectomie bilatérale

- a été faite par voie dorsale suivant une incision de 2,5 cm environ sur la ligne des épineuses au niveau de l'angle costo-vertébral où se projettent les surrénales de part et d'autre de la colonne vertébrale.

- on pratique une boutonnière à la pince à travers les masses musculaires dorso-lombaires, et la surrénale apparaît, rétropéritonéale entre les écarteurs.

- la surrénalectomie est faite en attirant la glande à l'aide d'une pince courbe et en sectionnant le pédicule vasculaire au thermocautère, ce qui limite l'hémorragie.

- on recommence l'opération sur l'autre surrénale.

La suture est faite en deux plans :

- . musculaire au catgut,
- . cutané par agrafes.

- les surrénales sont conservées dans du sérum physiologique, débarrassées des tissus adipeux périphériques et de la médullaire vouée à la dégénérescence définitive.

3 - La greffe intra-splénique

Se fait au même temps opératoire. Nous avons préféré la voie abdominale plutôt que dorsale car malgré l'inconvénient de deux incisions, elle présente beaucoup plus de commodités :

- champ opératoire plus large,
- meilleure préhension de la rate.

Nous pratiquons sous la capsule splénique une cavité, la plus superficielle possible au bitouri à lame triangulaire, de 3 à 4 mm de longueur sur 2 mm

de large où nous introduisons deux moitiés de surrénale. Comme nous l'avons vu précédemment, le résultat final n'est pas meilleur si nous multiplions les transplants.

- l'hémorragie, bien difficile à éviter, a été stoppée par tamponnement, thrombase ou Spongel Roussel.

- Nous n'avons pas fixé le greffon, celui-ci se maintenant bien dans la logette splénique.

Nous avons suturé en deux plans :

- paroi musculaire au catgut,
- peau au fil de nylon

Après avoir mis un peu d'antibiotiques en poudre ce qui nous a paru limiter les abcès pariétaux fréquents au début.

4 - Les suites opératoires :

Les rats ont été placés dans une chambre à 28° le premier mois et ont reçu ad libitum une boisson constituée d'une solution de ClNa à 1 % afin de compenser leurs pertes sodiques, comme le font la plupart des auteurs. cf. INGLE, BUTCHER, BERNSTEIN, READ, etc...

5 - Critères de validité de la greffe intra-splénique

Pour que la greffe intra-portale soit réussie, elle doit répondre à trois impératifs :

- le greffon doit être sécrétoire, de siège,
- strictement intra-portal,
- et la présence de surrénales accessoires ou de tissu surrénalien régénéré in situ ne doit pas inhiber son développement.

1) - Le caractère fonctionnel du greffon peut être apprécié par divers tests, mais il ne faut pas oublier que le siège intra-portal est susceptible de modifier l'action périphérique des sécrétions hormonales.

Ce n'est pas une règle absolue puisque certains auteurs ont conclu (contrairement aux expériences faites in vitro), à l'absence d'inactivation hépatique en se basant sur des tests biologiques périphériques.

Ces tests sont variables et nombreux, témoins de leur insuffisance.

- pousse du pelage (BUTCHER)(48)

- disparition des éosinophiles après injection d'A.C.T.H. (PASQUALINI) dit test de THORN (51),

- tests de survie des animaux soumis à un régime normal,

- déperdition de poids,

- test de survie des animaux de divers stress :

- . intoxication par l'eau (MACCHI, LELAND, WYMAN)(85)

- . exposition au froid et au jeûne pendant 48 h. (SELYE et SCHENKER)(92)

- . choc à l'insuline (READ)(52)

- . tolérance de l'alloxane (BERNSTEIN). Absence de convulsions hypoglycémiques si l'animal est porteur d'une surrénale fonctionnelle,

- . réponse à l'injection d'histamine (EVERSOLE - GAUNT (47) - LELAND - WYMAN - KONRAD - INGLE (94) - KOCH (85-88).

- existence de dépôt de glycogène dans le foie (READ)(52)

- étude histologique et histochimique;

- . réapparition d'une zone glomérulée et parfois pour certains d'une fasciculée et d'une ébauche de réticulée : FLOYD)(64).

- . présence de lipides soudanophiles et dans l'ensemble, modifications caractéristiques des réactions histochimiques du cortex : présence de cholestérol, acide ascorbique, phosphatases alcalines et glycogène (BELLINI - 66).

- étude biochimique :

- . dosage de corticostérone plasmatique et surtout du greffon, test le plus direct et indépendant du facteur hépatique (MACCHI et KOCH), chez l'animal, au repos et après injection d'A.C.T.H.

2) - Le caractère intra-portal strict est le plus difficile à obtenir car le plus souvent, des adhérences court-circuitant le système porte se sont développées, soit avec la paroi, soit avec l'ovaire.

Nous avons fait des laparotomies exploratrices et levé les adhérences au thermocautère. BERNSTEIN signale les mêmes difficultés.

3) - La présence de surrénale accessoires ou de récidive in situ a été vérifiée.

II - INJECTIONS DE CORTICOSTERONE. TRITIÉE A DES RATS NORMAUX

La corticostérone tritiée fournie par le C.E.A. a une activité spécifique de 500 millicuries par millimole. Avant de l'injecter à l'animal, elle a été purifiée sur colonne de Célite dans le système Isoctane-Benzène-Méthanol eau 2,5 / 2,5 / 3 / 2. Elle est passée dans le 3ème volume de rétention et cette chromatographie a permis d'éliminer 5 % d'impuretés moins polaires.

Sa pureté a été ensuite appréciée par chromatographie sur papier du corps libre et de son acétate. (les impuretés étaient inférieures à 1 %) par rapport à des standards de référence. Elle est ensuite dissoute dans une solution de sérum physiologique à 20 % d'éthanol.

Après anesthésie au chloral, la solution de corticostérone tritiée (B^{H3}) est injectée (0,05 ml) soit dans la saphène soit dans la veine jugulaire.

Les rats sont mis 72 heures dans des cages à métabolisme permettant le recueil séparé des urines et des matières fécales.

On a réalisé deux types d'expérience :

- recueil séparé des urines et des matières fécales sur des rats isolés,

- recueil de 4 pools urinaires et fécaux comprenant chacun 5 rats.

Les urines de chaque 24 heures sont recueillies, diluées et amenées à un volume de 100 ml.

- les métabolites libres sont immédiatement extraits par le dichlorométhane,

- les matières fécales sont broyées, mises dans 200 ml d'eau et filtrées sur coton de verre,

- les conjugués sont hydrolysés à 37° pendant 48 heures à pH 4,8 par le suc d'*Helix Pomatia* (1000 unités par ml d'urine)

Les métabolites libérés sont extraits par le dichlorométhane.

La phase aqueuse restante a été soumise à l'hydrolyse-chlorhydrique, selon la technique utilisée par WYNGAARDEN et PETERSON.

III - RECUEIL URINAIRE D'UN POOL DE 80 RATS

- les urines de 10 rats pendant 8 jours ont été collectées sur Mèr-septyl et les métabolites urinaires libres ont été au fur et à mesure extraits par le dichlorométhane (3 extractions V/V pendant 1 h 1/2).

- à la fin de la récolte on réunit toutes les fractions organiques contenant les dérivés libres et les phases aqueuses contenant des dérivés conjugués.

- ces derniers ont été hydrolysés par le suc d'*Helix pomatia* comme il a été dit précédemment.

IV - ANALYSE DES URINES ET DES MATIERES FECALES APRES INJECTION DE B H3

La méthodologie utilisée a été identique quel que soit le mode d'injection considéré.

1 - Comptage

La radioactivité de toutes les fractions a été mesurée à l'aide d'un compteur à scintillation liquide (Packard Tricarb modèle n° 3007), muni d'un dispositif de correction de Quenching, modèle n° 3950.

La mesure comparée de la radioactivité urinaire et fécale constituant une partie importante de notre travail, nous avons voulu en établir l'exactitude en faisant les corrections de "Quenching" nécessaires.

Le Quenching est, en effet, très important, surtout lorsqu'on prend une partie aliquote (1/100 à 1/500) de l'extrait des matières fécales.

La correction a été apportée par l'utilisation d'une source externe de radium montée sur le compteur Packard.

Dans un même temps, nous avons recherché les conditions expérimentales permettant d'avoir un rapport linéaire entre le Quenching et le comptage de la source externe du radium.

Cette droite est obtenue pour les réglages suivants de la 3ème fenêtre de Packard :

- gain : 5 °/°.
- fenêtres : 800 - infini

L'étalonnage a consisté à mettre dans plusieurs flacons la même quantité de radioactivité et des quantités croissantes de méthanol comme facteur de Quenching. Tous les flacons étant ajustés à 5 ml avec un scintillateur liquide (ppo 3 g et popop 0,19 °/° ml de Toluène.

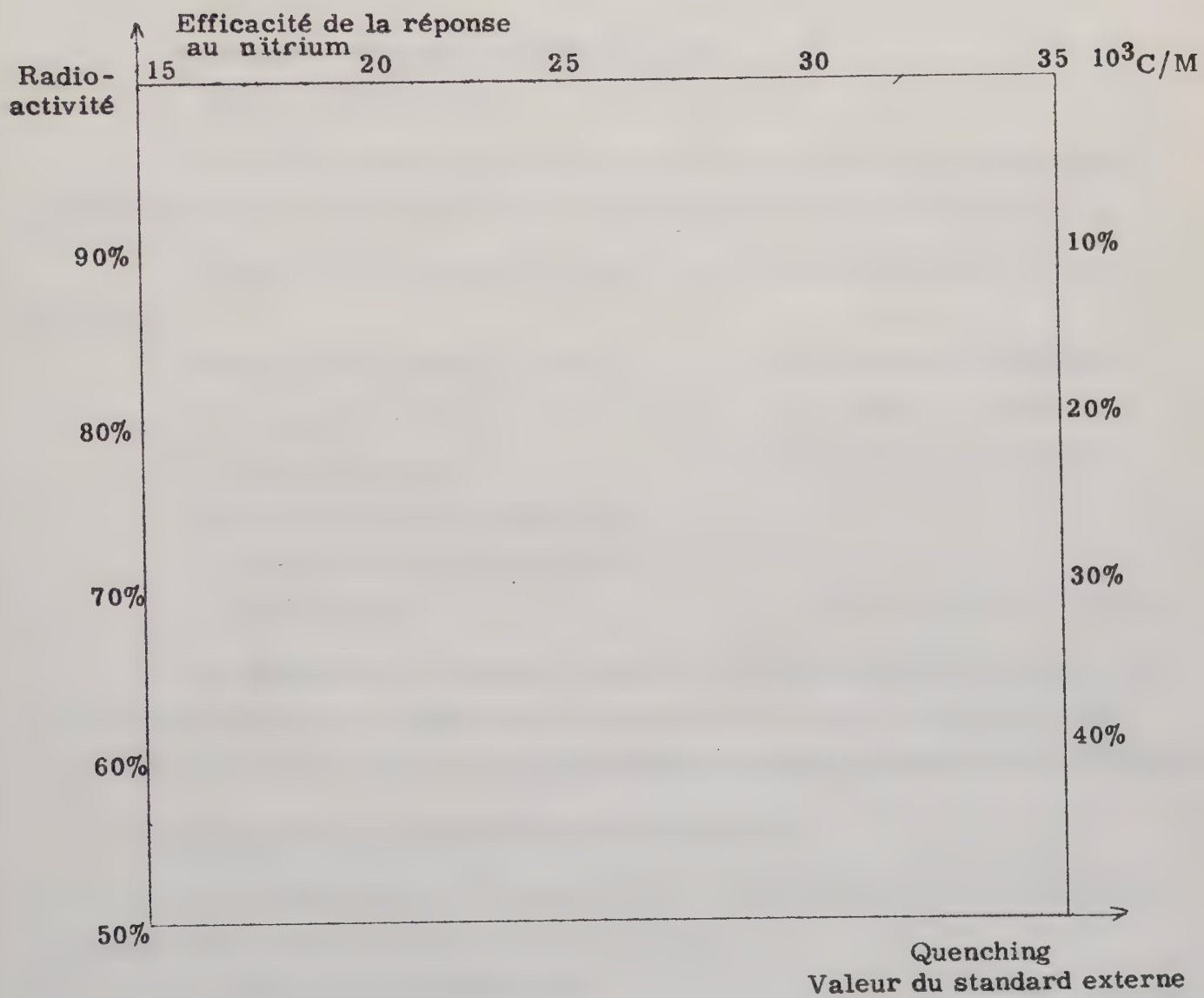
Nous avons appliqué cette méthode aux extraits urinaires et fécaux et elle nous a donné entière satisfaction :

- pour en assurer le bien-fondé, nous avons effectué deux types de mesure :

. mesure directe des extraits urinaires et fécaux. Le Quenching urinaire varie de 20 à 40 %, le Quenching fécal de 30 à 50 %.

. l'addition aux extraits d'une quantité connue de radioactivité permet de juger la valeur du Quenching qui se révèle être identique à celle donnée directement par le standard externe.

- l'hydrolyse chlorhydrique, suivie d'une extraction au CH_2Cl_2 permet d'obtenir des extraits urinaires et fécaux beaucoup plus propres. Nous avons alors constaté que le Quenching diminue considérablement mais de toutes façons, ses valeurs sont proportionnelles à celles obtenues par les mesures directes. Cette méthode ne permet qu'une récupération de 80 % de la radioactivité de départ.



2 - Colonne de Célite

Les stéroïdes urinaires et fécaux libres ou libérés après hydrolyse ont été chromatographiés sur une colonne de célite 545 et développés dans deux systèmes de solvant :

- Isoctane - Benzène - Méthanol - Eau

2, 5 / 2, 5 / 3 / 2

- Isoctane - Benzène - Méthanol - Eau

2, 25 / 2, 75 / 3 / 2.

Le dernier système permet de recueillir dans les dix premiers volumes de rétention les métabolites les moins polaires de la corticostérone.

A l'aide de standards de synthèse, on a pu déterminer les migrations suivantes :

- Désoxycorticostérone (DOC)	1er volume de rétention
- Déhydrocorticostérone (A)	2è volume de rétention
- Corticostérone (B)	3è volume de rétention
- Allo tétrahydrocorticostérone - et tétrahydrocorticostérone (allo TB et TB)	5 et 6è volumes de rétention

La réunion des 10 premiers volumes a constitué la fraction "peu polaire". Après élution de la colonne par l'acétone on a obtenu la "fraction polaire" de métabolites ayant subi vraisemblablement des hydroxylations supplémentaires.

3 - Identification par chromatographie sur papier :

Les métabolites de la corticostérone ont été recherchées par chromatographie sur papier dans les systèmes suivants :

- chloroforme / formamide,

- Toluène / propylène-glycol

- Benzène / méthanol eau 10. 5. 2, 5

- Acétate de Butyl-/Formamide eau 5/1 1

Les dérivés libérés ont été extraits par dichlorométhane.

Les produits identifiés par rapport à des témoins de synthèse sont ensuite acétylés et leur migration chromatographique comparée avec les acétates de synthèse correspondant dans les systèmes :

- Isoctane / Toluene / Méthanol-eau 4-1/3-2
- Méthylcyclohexane / Toluene / Formamide 1-1
- Ligroïne / Propylène / Glycol.

V - DOSAGE DE LA CORTICOSTERONE PLASMATIQUE

1 - Prélèvement

Après anesthésie à l'éther, nous avons pratiqué une laparotomie et cathétérisé l'aorte abdominale. Chez les rats témoins, nous avons au préalable, pratiqué une surrénalectomie bilatérale très rapide.

Le sang recueilli sur héparine a été immédiatement centrifugé à 1500 tours minute.

2 - Le dosage a été fait selon la technique de DE MOOR.

1,5 ml de plasma sont dilués dans 4,5 ml d'eau distillée. On extrait les corticostéroïdes par 15 ml de dichlorométhane, on lave par Na OH N/10. La réaction se fait sur 10 ml de dichlorométhane auxquels on ajoute 2,5 ml de H₂SO₄ à 25 % d'éthanol absolu, on agite 30 secondes, la lecture se fait 30 minutes plus tard au spectrophotomètre.

(excitation à 436 Å - émission à 530 Å)

On déduit des valeurs trouvées la fluorescence du réactif seul et on les compare à un témoin de 0,1 µg de corticostérone pure.

VI - DOSAGE DE LA CORTICOSTERONE INTRA-SURRENALIENNE

1 - La surrénale, débarrassée des tissus adipeux périphériques, est pesée puis broyée avec du sulfate de sodium anhydre dans un mortier de façon à obtenir une poudre homogène.

2 - On extrait les corticostéroïdes par un mélange éther dichlorométhane aa (40 ml). On agite à l'aide d'un agitateur magnétique.

On centrifuge. On prélève la phase liquidienne qu'on lave à la soude N/10 (3 ml) ou mieux au carbonate de Na.

On évapore à sec et on reprend par une quantité connue de dichlorométhane pour faire un dosage selon la technique de DE MOOR

Les résultats sont exprimés en μg p. 100 mg de poids frais.

VII - INJECTION DE B^{H3} INTRA-SPLENIQUE

Un certain nombre d'animaux ont reçu de la B radioactive par injection directe dans le parenchyme splénique. La solution totale injectée n'a pas dépassée 0,05 ml. On prévient toute hémorragie au retrait de l'aiguille en appliquant un petit carré de spongel pendant 5 mn. Le recueil des urines et des matières fécales ainsi que leur traitement s'effectue comme précédemment.

- IV -

RESULTATS

I - RESULTATS DES GREFFES EFFECTUEES ET DISCUSSION

A - Sur 110 rats greffés dans la rate, nous avons obtenu 26 survivants après un an.

B - Les causes d'échecs furent :

- les accidents d'anesthésie,
- les hémorragies post-opératoires,
- les abcès de paroi
- l'apport de Cl Na insuffisant entraînant une deshydratation aiguë
- l'insuffisance surrénalienne chronique en l'absence de développement du greffon.

C - Presque tous les rats survivants présentaient un greffon bien visible, mais quelques uns n'étaient pas fonctionnels.

Cependant, chez ces rats, existait une surrénale régénérée in situ ou développée à partir d'un ilot microscopique ainsi qu'en ont témoigné, soit le dosage de la corticostérone plasmatique, soit l'examen histologique.

- presque tous présentaient des adhérences le plus souvent au mésentère, mais parfois à l'ovaire et à la paroi.

- les greffes intra-spléniques pesaient : 50 mg en moyenne

Nous pouvons considérer qu'elles étaient hypertrophiques par rapport à un greffon extra-portal, ou une surrénale normale (30 mg en moyenne).

Cette hypertrophie était inconstante bien que très fréquente.

Il est à remarquer que les adhérences aux parois et au mésentère n'ont pas empêché l'apparition de cette hypertrophie.

Par contre, dans un cas où elle était absente, il existait une régénérescence in situ de la surrénale et le greffon n'était pas fonctionnel, ce qui a été vérifié par dosage de la corticostérone du greffon ou par l'examen histologique, et dans deux cas, il existait un petit greffon fonctionnel.

Et dans un cas l'hypertrophie n'était qu'apparente car le greffon était peu fonctionnel et coexistait avec une régénérescence in situ.

Enfin, dans un cas de cette série, il n'y avait ni surrénale régénérée, ni greffon fonctionnel et le taux de la corticostérone plasmatique était très abaissé (correspondant au fond de fluorescence).

D - Examen histologique

Les greffes d'une autre série ont été soumises à l'examen histologique car il n'était pas possible de doser leur teneur en B en même temps.

Après fixation dans le mélange de Hollande et inclusion à la paraffine, ces prélèvements ont été coupés à une épaisseur de 5 u et les préparations colorées par une technique trichromique type Masson.

Quelques fragments de ces greffes ont été fixés dans le formol à 10 % et coupés à la congélation pour rechercher les substances soudanophiles.

Sur 28 prélèvements, nous avons observé : 23 greffes bien développées, dans 8 cas, la résorption du greffon, dont 4 présentaient une surrénale régénérée in situ.

- Résultats :

Parfois le greffon est nettement séparé du tissu splénique environnant par une capsule conjonctive comparable à celle de la glande normale. On retrouve, dans l'épaisseur de cette capsule, quelques ilots de cellules glandulaires.

Certaines de ces cellules sont de plus grandes dimensions et sont remplies de vacuoles et de substances pigmentaires leur donnant l'aspect de lipocytes.

On retrouve d'ailleurs de tels éléments de contact de la capsule à la limite du tissu splénique.

La capsule envoie dans la masse du greffon des expansions qui forment des cloisons de refend. De telles formations donnent un aspect pseudo-lobulé au parenchyme surrénalien et ne facilitent pas la recherche d'une éventuelle zonation de ces transplants.

Dans la plupart des cas, on observe cependant dans la zone sous capsulaire de grandes cellules généralement assez riches en vacuoles de dimensions moyennes, avec un noyau vésiculeux bien structuré. Ces cellules sont disposées de façon à évoquer la zone glomérulée d'une surrénale normale. Mais on ne retrouve pas d'images analogues à celles de la zone sous glomérulée normalement constituée par de petites cellules à cytoplasme granuleux non vacuolaire.

Ces cellules sont organisées en cordons, irrégulières et anastomosées.

Leur cytoplasme est granuleux, chromophile plus ou moins riche en vacuoles.

Elles sont de tailles variables et d'aspect fonctionnel avec noyaux arrondi et assez volumineux et nucléoles bien apparentes.

La zone centrale de ces greffons ne présente pas de systématisation bien nette non plus que d'aspect cytologique bien homogène.

Ces greffons sont bien vascularisés. Ils sont souvent congestifs. Certaines régions présentent même des nappes hémorragiques. Enfin, dans la zone centrale, il existe dans d'assez nombreux cas, des images ayant l'aspect de "lacs sanguins". Au voisinage de ces "lacs sanguins" se trouvent des images lacunaires généralement arrondies.

La persistance dans ces formations de quelques cellules ayant un aspect en chaton de bague avec noyau hyperchromatique excentré, mince lame cytoplasmique périphérique et volumineuse vacuole, laisse penser qu'il s'agit là d'un processus de dégénérescence lipidique.

L'examen des coupes à la congélation a permis de confirmer la nature lipidique des vacuoles observées sur les préparations décrites ci-dessus :

- les greffons de petites dimensions présentent souvent un aspect différent. Les cellules sont plus petites, de formes plus irrégulières, et surtout leur cytoplasme est très finement granuleux et non vacuolaire. La vascularisation de ces formations présente les mêmes caractères que celle des transplants plus développés.

- En résumé :

Le contrôle histologique de ces greffes aura surtout permis de constater qu'elles étaient constituées par un parenchyme de type cortico-surrénalien bien vascularisé et ayant un aspect fonctionnel, mais les remaniements de la structure n'ont pas permis de retrouver une zonation comparable à celle qui s'observe dans la glande surrénale in situ.

E - Discussion des résultats des greffes

Les résultats si différents, obtenus selon qu'il s'agit d'une greffe intra ou extra portale confirment l'importance du rôle du foie dans le métabolisme des corticoïdes surrénaliens.

MACCHI et LELAND (84) ont comparé la croissance et la fonction d'autogreffes surrénaliennes dans les tissus mésentériques, sous-cutanés, intramusculaires et de la glande régénérée in situ après énucléation :

- après 30 jours, les transplants sont semblables sur le plan histologique sans discrimination de lieu et sont fonctionnels.

Les poids moyens des greffes intra-mésentériques sont supérieurs à ceux de tous les autres greffons, mais inférieurs à ceux des glandes anucléées (ce qui peut s'expliquer par une meilleure vascularisation).

Rappelons que :

- la surrénale normale d'un rat femelle est de 25 à 30 mg environ,
- le poids d'un greffon varie selon le siège et le sexe de l'animal

LELAND et Tum SUDEN (70) qui ont étudié de façon très complète le développement des greffons surrénaliens en 1937 dans le muscle, à partir du 4ème mois, ont obtenu :

- chez la femelle : 28 mg
- pour les greffons intra-ovariens, PLZAK (71) donne $29,6 \pm 1,8$ mg
- pour les greffons intra-rénaux, chez le mâle KOCH (80) trouve $10,7 \pm 0,7$

BERNSTEIN (76) étudiant l'hypertrophie des greffons siégeant dans le système porte, constate :

- pour une surrénale restant in situ chez la rate unisurrénalectomisée : 52,5 mg
 - pour une greffe intra-portale considérée comme hypertrophique :
 - 83,4 mg chez le mâle,
 - 102,7 mg chez le mâle castré :
- } ayant reçus des oestrogènes

Nous considérons qu'un greffon est hypertrophique au dessus de 30 mg et nos greffes feraient 50 mg en moyenne.

Il est à noter qu'il n'y a pas de commune mesure entre l'hypertrophie de la greffe observée dans cette expérience avec celle qu'on observe au cours des greffes d'ovaires intra-spléniques.

F - Taux de la corticostérone plasmatique (exprimé sans déduction du fond de fluorescence)

1) Nous avons obtenu :

- 6,7 µg pour 100 ml de plasma, chez l'animal greffé non stressé,
- 15 µg pour 100 ml chez les animaux témoins.

Ce taux est donc :

- chez l'animal non stressé, abaissé par rapport aux chiffres trouvés chez l'animal normal par la même méthode, mais il est difficile d'attribuer de façon certaine cette différence à l'action du foie sur les sécrétions surrénaliennes.

En outre, les adhérences extra-portales ont handicapé cette part ie de l'expérience si elles n'étaient pas gênantes précédemment.

Par contre, sous injection d' 1,25 unités internationales d'A.C.T.H. le taux de la corticostérone plasmatique s'est élevé mais nettement moins que chez l'animal normal.

- 12, 6 μg chez l'animal greffé contre 40,5 μg chez les témoins,

2) - Corrélations de nos résultats avec ceux de différents auteurs :

Rappelons les chiffres obtenus par GUILLEMIN, YATES, KITAY et HYDE.

GUILLEMIN (11) obtient un taux de base :

- de 8 à 15 μg de corticostérone p. 100 ml de plasma chez le rat mâle non stressé,

- 20 μg après anesthésie,

- 50 μg après un stress important (fracture)

- de 5 à 7 μg chez l'hypophysectomisé

YATES (14) obtient le chiffre le plus bas,

- par décapitation sans anesthésie : 7,3 μg

- pour l'anesthésie suivie de décapitation : 11,1 μg et suivie de ponction aortique : 11,4 μg

Par contre, l'injection de 0,125 ui d'ACTH donne 23 μg

et 0,250 ui : 34,1 dix minutes plus tard.

KITAY (16) trouve des taux plus élevés chez la femelle que chez le mâle Sherman :

- 15, 7 μg pour 8,0 μg non stressés,

- après anesthésie à l'éther :

53,8 pour 93,3 chez la femelle,

- 15 minutes après ACTH : 72 μg

- chez l'animal surrénalectomisé : 5 à 6 μg

HYDE (93) étudie la corticostérone plasmatique chez des animaux témoins et surrénalectomisés d'un côté, porteur d'une glande énucléée régénérée de l'autre :

- Témoins :
 - non stressés : 5 μ g
 - stressés : 41,3 μ g
- Animaux d'expérience :
 - non stressés : 4 μ g
 - stressés : 37,4 μ g

Chiffres voisins de ceux que nous avons obtenus, sauf pour ce qui concerne le stress chez l'animal porteur de greffe intra-portale, où nous avons obtenu un chiffre très inférieur à celui de HYDE.

KOCH (88) obtient :

- Témoins :
 - 6,7 μ g % ml (+ 3 μ g)
 - après ACTH : 44 μ g
- greffés sous la capsule rénale : 6 μ g
- après ACTH : 17,7 μ g

Chiffre se rapprochant le plus de celui que nous avons obtenu mais supérieur cependant.

G - LE DOSAGE DE LA CORTICOSTERONE DANS LE GREFFON

- montre là encore, un taux normal chez l'animal non stressé (2,3 μ g p. 100 mg de tissu surrénalien),

Une élévation importante sous ACTH : 9,2 μ g % mg de poids de greffon chez les témoins.

- chez les animaux témoins, nous avons trouvé après anesthésie à l'éther, 4,8 à 5,2 μ g p. 100 mg de poids de glande fraîche, dans la surrénale normale de même qu'après injection d'ACTH.

- nos résultats rejoignent donc ceux de KOCH et ceux de HYDE :

- vis à vis d'une surrénale normale, KOCH trouve :

. non stressé : le taux de la corticostérone intra surrénalien est de 0,67 μ g pour 100 mg de poids de glande fraîche.

. après histamine : 4,7 μ g

HYDE trouve :

. animal non stressé : 0,44 μ g

. animal stressé : 4,22 μ g

- vis à vis d'une surrénale régénérée :

HOCH trouve :

- . non stressé : 3,28 μ g
- . après histamine : 12,8 μ g

HYDE trouve :

- . non stressé : 2,39 μ g
- . stressé : 4,85 μ g

Il y a donc une augmentation de la concentration de corticostérone dans la surrénale régénérée lors du stress, augmentation plus importante que celle constatée pour la corticostérone plasmatique. Il est à remarquer qu'elle est plus faible dans l'expérience de HYDE où il s'agit de glande énucléée et régénérée, in situ, donc mieux vascularisée et éventuellement innervée.

Ces résultats montrent que si une greffe intra-splénique et une greffe extra portale se comportent de façon analogue, pour ce qui est de la concentration de corticostérone intra-surrénalienne, les taux plasmatiques de corticostérone sont bien différents et cette différence s'accroît sous A.C.T.H.

Ces résultats nous ont amené à compléter cette étude du métabolisme de la corticostérone par des méthodes plus précises dans le but de dégager plus clairement le rôle du foie sur le catabolisme et l'excrétion de la corticostérone.

II - RESULTATS ET DISCUSSION CONCERNANT LE MODE D'EXCRETION DES METABOLITES APRES INJECTION DE CORTICOSTERONE TRITIEE ADMINISTREE PAR VOIE INTRA-JUGULAIRE.

1) - Nous avons tout d'abord étudié, en prélevant les urines de 72 heures et les excréments, la récupération totale de la radioactivité injectée.

Comme l'indique le tableau I, la récupération totale atteint 90 % au bout de 72 heures. Il faut noter que l'élimination est de 50 % en moyenne dans les premières 24 heures, 80 % au bout de 48 heures pour finalement atteindre 90 % en 72 heures.

2 - L'excrétion des métabolites radioactifs est double, urinaire et fécale.

L'élimination urinaire est maximum dans les premières 24 heures et décroît régulièrement tandis que l'élimination fécale est plus irrégulière.

Le tableau II indique la répartition de la radioactivité entre urines et matières fécales, lorsqu'on injecte au rat des quantités de corticostérone supérieures à 1 μ g.

L'élimination urinaire est supérieure à l'élimination fécale et représente 56 % de la radioactivité effectivement retrouvée.

Le tableau III au contraire, met en évidence une excrétion fécale prédominante (68 % en moyenne) lorsque les doses de radioactivité injectée sont suffisamment faibles. Ces résultats rejoignent ceux de WYNGAARDEN et PETERSON (41). La différence dépendant de la quantité de corticostérone tritiée injectée, peut s'interpréter comme un mode de défense de l'organisme qui élimine par les deux voies disponibles le maximum de radioactivité. Des variations individuelles, peut être en relation avec un stress, car l'administration de fortes doses de radioactivité à certains rats n'a pas entraîné de variation notable dans l'excrétion fécale majoritaire, peuvent être également invoqués.

Cette excrétion majoritaire fécale, vérifiée par l'administration de doses faibles de corticostérone tritiée explique notre échec concernant l'identification de métabolites dans un pool urinaire correspondant à 80 rats : En effet, la quantité de matériel réduisant le bleu de tétrazolium a été insuffisante pour arriver à la détermination des métabolites.

III - RECHERCHES CONCERNANT LA NATURE DES METABOLITES

1 - Dans les matières fécales comme dans les urines, une partie des métabolites se trouve à l'état libre et par conséquent directement extractible par le dichlorométhane ; même les métabolites libres comme la 6 hydroxy-corticostérone sont extraites par ce solvant.

Le tableau IV indique la répartition des métabolites libres entre urines et fèces. Le pourcentage est identique : 27 % en moyenne.

2 - Le restant de la radioactivité est sous forme conjuguée, mais l'hydrolyse enzymatique par le suc d'hélix pomatia ne libère pas plus de 25 % de conjugués, ce point a d'ailleurs été mentionné par WYNGAARDEN. Il peut s'agir, soit d'une inhibition enzymatique, soit de formes particulières de conjugaison. L'hydrolyse chlorhydrique par contre, libère la totalité des conjugués urinaires et fécaux

3 - les métabolites libres urinaires et fécaux sont vraisemblablement de même nature ou de structure voisine mais leur répartition quantitative est différente :

Par chromatographie sur célite selon la technique précédemment décrite, nous avons trouvé que dans les urines, 26 % des métabolites libres correspondaient à des métabolites peu polaires :

- composés A et B non métabolisés, dihydro-dérivés, tétrahydro A et tétrahydro B.

- 74 % des métabolites élués de la colonne par l'acétone sont donc plus polaires et correspondent à des stéroïdes ayant subi des hydroxylations supplémentaires. Le travail d'identification n'a pu être poursuivi faute de témoins de synthèse.

Dans les matières fécales, les mêmes métabolites peu polaires sont retrouvés à des taux pratiquement identiques : 28 % en moyenne. Les métabolites polaires représentent ainsi dans les matières fécales : 72 %.

IV - RESULTATS CONCERNANT LES INJECTIONS INTRA-SPLENIQUES DE CORTICOSTERONE TRITIEE.

1 - Soulignons tout d'abord que le taux de récupération de la radioactivité est identique à celui obtenu après injection intra-jugulaire : 90 % en 72 heures.

D'autre part, les mesures de Quenching nous ont permis d'établir l'exactitude des valeurs de radioactivité récupérée.

Le tableau V indique une inversion de l'excrétion des métabolites chez les rats.

2 - Après administration intra-splénique la voie d'excrétion urinaire est majoritaire puisque 58 % de la radioactivité est récupérée dans les urines. Notons qu'il s'agit d'administration de doses faibles de corticostérone, mais tout se passe comme si ces doses faibles étaient capables de provoquer les mêmes perturbations dans l'excrétion que les doses fortes, administrée par voie intra-jugulaire.

Une autre hypothèse pourrait être recherchée dans la différence des trajets anatomiques suivis par la corticostérone injectée :

- l'administration intra-jugulaire permet la pénétration directe de la corticostérone dans la circulation générale et l'imprégnation des différents effecteurs périphériques. L'hormone parvient au foie par l'artère hépatique.

L'injection intra-splénique, au contraire, conduit directement la corticostérone tritiée à son lieu d'inactivation : le foie, mais elle y pénètre par le système porte.

- une troisième hypothèse, en réalité la synthèse des deux autres, tiendrait à la différence des demi-vies de la corticostérone injectée par voie intra-jugulaire et de la corticostérone injectée par voie intra-splénique. Au débordement immédiat de l'organisme dû à l'injection dans la circulation générale de corticostérone tritiée, le foie oppose une augmentation de sa capacité d'inactivation et la partie remise en circulation est plus faible et sa demi-vie abaissée.

L'injection intra-splénique ne libère que progressivement la radioactivité dans la circulation générale; aussi la demi-vie de la corticostérone circulante n'est pas abaissée, peut être augmentée et dans ce cas, il est facile de comprendre qu'une plus grande partie de la radioactivité sera éliminée par la voie urinaire.

Une confirmation indirecte de l'inversion de l'excrétion après injection intra-splénique a été donnée par le recueil d'un pool urinaire correspondant à 80 rats surrénalectomisés et greffés dans le parenchyme splénique :

Le matériel réduisant le bleu de tétrazolium y est nettement plus important que dans le pool des 80 rats normaux précédemment cité.

La chromatographie sur papier nous a permis notamment d'identifier le composé A et la tétrahydro B.

3 - Le tableau VI indique un pourcentage plus faible de métabolites libres dans les urines, la moyenne passant de 26 à 18 %.

Ce fait peut s'expliquer par la quantité plus importante d'hormones parvenant au fœle. La proportion de libres fécaux n'est pas modifiée ce qui permet de penser à une origine différente de ceux-ci certainement d'origine bactérienne.

4 - L'injection intra-splénique modifie enfin la répartition des métabolites libres peu polaires et polaires :

- dans les urines, on ne trouve plus que 10 % de métabolites libres peu polaires, tandis que leur taux dans les fecès s'élève à 49 %.

Le tableau VII résume ces différences de répartition selon le mode d'injection.

Cette voie "directe" de pénétration peut aussi expliquer le taux plus faible de métabolites libres et la diminution dans les urines des métabolites les moins polaires. Il faut peut être y voir la plus grande facilité ou la plus grande nécessité de la conjugaison des métabolites peu polaires par rapport aux métabolites polaires, polyhydroxylés dont on connaît le mode d'excrétion en majorité à l'état libre chez l'homme.

oOo

Matériel biologique utilisé	Radioactivité totale injectée (en CPM)	Radioactivité récupérée			Totale	Pourcentage de récupération au bout de 72 h.
		1ères 24 h.	2è 24 h.	3è 24 h.		
Pool de 5 rats	11. 000. 000	6. 100. 000	2. 900. 000	1. 400. 000	10. 400. 000	94%
Rats isolés :						
- n° 6	200. 000	120. 000	59. 000		179. 000	89%
- n° 3	100. 000	87. 000	-	-	87. 000	87%
- n° 4	500. 000	430. 000	-	-	430. 000	86%
- n° 5	800. 000	530. 000	160. 000	60. 000	750. 000	93%
- n° 2	3. 400. 000	850. 000	1. 850. 000	578. 000	3. 278. 000	96 %

TABLEAU I

Récupération de la radioactivité totale après administration
de corticostérone 1 - 2 H³
par voie intra jugulaire.

Matériel biologique utilisé	Radioactivité totale récupérée en 72 h.	Radioactivité totale urinaire	Radioactivité totale fécale	Pourcentage urinaire	Pourcentage fèces
Pool de 5 rats injectés	5.990.000	3.500.000	2.490.000	59%	41%
Pool de 15 rats	50.545.000	25.305.000	25.240.000	50%	
Pool de 5 rats	10.400.000	6.050.000	4.350.000	58%	42%
Rat n°2	3.278.000	2.040.000	0.238.000	62%	38%

TABLEAU II

Répartition de la radioactivité entre urines et fèces après administration de doses faibles de corticostérone 1-2 H³ (± de 1µg par rat) par voie intra-jugulaire

Matériel biologique utilisé	Radioactivité totale récupérée	Radioactivité urinaire	Pourcentage urinaire	Radioactivité fécale	Pourcentage fèces
Rats isolés					
B	90.000	-	0%	90.000	100%
a	137.000	57.000	41%	80.000	59%
b	155.000	65.000	41%	90.000	59%
c	200.000	90.000	45%	110.000	55%

TABLEAU III

Répartition de la radioactivité entre urines et fèces après administration
intra-jugulaire de corticostérone 1-2H³ (faibles doses)

Radioactivité urinaire totale	Libres urinaires	Radioactivité fécale totale	Libres fèces	Pourcentage Urines	Pourcentage Fèces
2.510.000	840.000	3.700.000	1.400.000	33%	38%
44.000	12.000	87.000	23.000	27%	26%
48.600	8.600	79.000	17.500	18%	22%
78.000	23.000	98.000	18.000	29%	18%

TABLEAU IV

Répartition des métabolites libres entre urines et fèces
(administration intra-jugulaire)

Radioactivité récupérée	Radioactivité totale urinaire	Pourcentage Urines	Radioactivité totale fécale	Pourcentage fèces
179. 000	149. 000	83%	30. 000	17%
750. 000	380. 000	50%	370. 000	50%
87. 000	52. 000	60%	35. 000	40%
430. 000	240. 000	56%	190. 000	44%
88. 500	21. 000	54, 5%	17. 500	45, 5%
30. 000	18. 000	46%	21. 000	54%

TABLEAU V

Répartition de la radioactivité entre urines et fèces après administration
intra-splénique de corticostérone 1-2H³ (faibles doses)

	Radioactivité urinaire totale	Libres uri- naires	Radioactivité fécale totale	Libres fécaux	Pourcentage Urines	Pourcentage Fèces
Rats isolés						
a	31.900	2.900	50.000	9.000	9%	18%
b	30.300	3.300	38.000	8.000	10%	21%
c	14.300	2.300	35.700	8.700	16%	24%
n° 6	120.000	30.000	30.000	12.800	25%	42%
n° 5	380.000	110.000	340.000	75.000	29%	22%

TABLEAU VI

Répartition de la radioactivité des métabolites libres après
injection intra-splénique

		Métabolites peu polaires	Métabolites polaires
Urines	Intra-jugulaire	26 %	74 %
	Intra-splénique	10 %	90 %
Fèces	Intra-jugulaire	28 %	72 %
	Intra-splénique	49 %	51 %

TABLEAU VII

Répartition des métabolites libres urinaires et fécaux selon la voie
d'administration

CONCLUSIONS

L'étude du métabolisme de la corticostérone au décours de greffes intra-spléniques de surrénales, nous a amené à utiliser une double série de techniques :

- SUR LE PLAN PHYSIOLOGIQUE :

Nous avons réalisé (sur 29 rats de race Sherman), des surrénalectomies, suivies de la greffe des surrénales dans le parenchyme splénique.

- mis à part trois cas, où il est apparue une régénérescence in situ, les 26 autres rats ont montré une hypertrophie du greffon intraportal. L'histologie a permis de confirmer le caractère fonctionnel de ces greffes.

- par rapport à des rats normaux, le dosage de la corticostérone plasmatique n'a été que légèrement abaissé.

- après injection d'A. C. T. H. l'élévation du taux plasmatique n'est pas retrouvée, mais la corticostérone dosée dans le greffon est nettement augmentée.

Nous avons voulu compléter ces résultats et rechercher de nouvelles méthodes permettant d'étudier le métabolisme hormonal au cours des greffes intra-spléniques.

Nous avons été ainsi amené à étudier l'injection directe dans le parenchyme splénique de corticostérone tritiée.

- SUR LE PLAN BIOCHIMIQUE :

Nous avons donc étudié le comportement de cette injection de corticostérone en suivant l'excrétion de ses métabolites et en la comparant à celle qu'on obtient après injection intra-jugulaire de la même hormone.

Nous avons ainsi pu noter des caractères communs, mais aussi des différences essentielles :

- Caractères communs :

- l'élimination de la radioactivité est double, urinaire et fécale,
- elle se poursuit sur 48 à 72 heures. Au bout de ce temps, 90 % de la radioactivité injectée est récupérée.
- les métabolites urinaires et fécaux sont pour une partie libre et pour une autre conjugués.
- les stéroïdes conjugués ne sont hydrolysés que pour 20 % par le suc d'hélix pomatia, pouvant donc faire penser à d'autres formes de conjugaison ou à la présence d'inhibiteurs enzymatiques dans les extraits à hydrolyser.
- seule l'hydrolyse chlorhydrique libère la totalité des conjugués.

- Caractères différentiels :

Après injection intra-splénique, on note les particularités suivantes :

- l'excrétion de la radioactivité est prédominante dans les urines, contrairement à ce qui est observé après injection intra-jugulaire.
- le taux des métabolites libres est abaissé dans les urines, passant de 26 % en moyenne à 18 %. Il reste inchangé dans les matières fécales (27%).
- la répartition des métabolites libres est différente : le taux des métabolites urinaires peu polaires, correspondant aux composés A - DA - DB - TA - TB et à leurs isomères, s'abaisse de 25 à 10%, tandis que s'élève le taux des métabolites polaires, correspondant vraisemblablement à des hydroxylations supplémentaires.
- dans les matières fécales, la différence de répartition des métabolites libres est plus contestable.

Ainsi, en comparant l'injection intra-jugulaire et intra-splénique de corticostérone tritiée, on peut admettre que pour une quantité égale de radioactivité injectée, la métabolisation est plus complète lorsque l'hormone est directement injectée dans le système porte.

Ceci nous amène à penser que, si la greffe de surrénales intra-spléniques permet la survie des animaux, elle doit néanmoins entraîner une inactivation plus rapide des hormones secrétées. L'hypertrophie des greffons n'est-elle pas alors finalement une réaction de compensation.

oOo

Vu le Président de Thèse

Vu le Doyen de la Faculté

Pr. P. DESGREZ

Pr. G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - MURRAY SAFRAN, BERNARD GRAD and MARGARET J. BAYLISS.
Endocrinology 1952 - 50.6 (639-643)
Production of corticoids by rat adrenals in vitro
- 2 - BUSH
Bioch. J. 50.370 (1951-1952)
- 3 - SINGER B. and STACK-DUNNE M.P.
J. Endo. 12, 130 (1955)
The secretion of aldosterone and corticosterone by the rat adrenal
- 4 - ENDROCZI Eand YANG T.L. (Pecs)
Acta physiologica Acad. Sci. Hung. 1960, 18/2 (126-130)
Adrenocortical function in the rat.
- 5 - PERON F.G.
Endocrinology 1961 69/1 (39-45)
Isolation of 18 hydroxydeoxycorticosterone from rat adrenals
- 6 - BIRMINGHAM M.K., and WARD P.J.
J. Biol. Chem. 1961, 236/6 (1661-1667)
The identification of the porter-silber chromogen secreted by the rat adrenal.
- 7 - PERON F.G.
Endo. 70.386 (1962)
Biosynthesis of radioactive 18 OH deoxycorticosterone and 18 OH corticosterone from $17\text{-}^3\text{H}$ progesterone by rat adrenal glands
- 8 - BOULOUARD et FONTAINE
C.R. Acad. Sci. Paris 257 (1379-1382) - 1965
Sur l'état de la corticostérone plasmatique chez le rat.
Etude par filtration sur gels séphadex 6100 et 6200

9 - KNIGGE et HOAR

Proced Soc. Exp. Biol. Med. 1963.113 (623-627)

A procedure for measuring plasma binding of adrenal corticoids
effect of acute and chronic stress.

10 - WESTPHAL

Pro. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 1962, 109.4 (926-929)

Increased corticosteroid binding - (transeortin)- activity in adrenalectomised and hypophysectomised rats.

11 - Roger GUILLEMIN, Georges W. CLAYTON, J.D. SMITH and Harry S. LIPSCOMB.

Endocrinology 1958 63/3 (349-358)

Measurement of free corticosteroids in rat plasma : physiological validation of a method.

12 - GUILLEMIN R., CLAYTON G.W., LIPSCOMB H.S. and SMITH J.D.

J. Lab. Clin. Med. 53.5.830 (1959)

Fluorometric measurement of rat plasma and adrenal corticosterone concentration. A note on technical details.

13 - BEIGELMAN P.M., SLUSHER MA., SLATER G.G., ROBERTS S.

Proc. Soc. Exp. Biol. 93.3.608 (1956)

Effect of anesthetics and collection time on corticosteroids secretion by rate adrenal.

14 - F.E. YATES, S.E. LEEMAN, D.W. GLENISTER and M.F. DALLMAN

Endocrinology 1961 - 69/1 (67-80)

Interaction between plasma corticosterone concentration and adrenocorticotropin releasing stimuli in the rat : evidence for the reset of an endocrine feedback control.

15 - B.F KOCH, Cécile MIALHE et Fred STUTINSKY

Lab. de Phys. Gener. Fac. des Sciences Strasbourg.

Communications J. Physiol. 1961 - 53 - 386

Action de diverses agressions (nerveuses ou humorales) sur l'acide ascorbique d'une auto-greffe surrénalienne chez le rat.

16 - JULIAN I., KITAY

Endocrinology 1961, 68/5 (818-824)

Sex differences in adrenal cortical secretion in the rat.

17 - SAKIZ E.

C.R. Soc. Biol. 154.1191 (1960)

Etude fonctionnelle du dimorphisme sexuel surrénalien chez le rat

18 - F. THORNTON, E.R. HUGUES, C. KELLEY and R.S. ELY

Influence of age on plasma adrenocorticosteroid in rat,
rabbits and guinea pig.

19 - MUNRO STEELE

Nature 63, 199, 4899 (1182-1183)

Blood corticosterone levels in the rat after administration
of aminoacide.

20 - ADAM Y., JOLY P., and ASCHKENAZY A.

C.R. Soc. Biol. 159, 294 (1965)

Corticosterone content of plasma and adrenals in rats deprived
of alimentary proteins or of certain aminoacids.

21 - COMBESCOT C., LEMONNIER D.

Soc. Biol. 159.722 (1965)

Effects of the lipids and proteins level of the diet, on certain
endocrine glands of the Sherman rat.22 - Arthur L. HERBST, F. Eugène YATES, David W. GLENISTER and
John URQUHART

Endocrinology 1960 67/2 (222-238)

Variations in hepatic inactivation of corticosterone with changes in
food intake : an explanation of impaired corticosteroid metabolism
following noxious stimuli.

23 - CARTER S.B.,

J. Endo. 13.150 - 1956

The influence of sex hormones on the weight of the adrenal gland
in the rat.

24 - SUCHOWSKY G., HAUPTLAB

Acta Endo. 27.2.225 (1958)

The effects of sex hormones on the adrenals in the rat

25 - GOMPERTZ D.

J. Endo. 17.2.107 (1958)

The effects of sex hormones on the adrenal gland of the male rat.

26 - ZUCKERMAN

The supra renal cortex.
Yoffey, London Butterworth

27 - CHESTER JONES

Cambridge. Universite Press. The Adrenal cortex

28 - GEMZELL

Acta endocri. Copenhaguen 1952, 11.221

29 - COURRIER R., GUILLEMIN R.

C.R. Acad. Sciences 252.23.3520 (1961)
Réponse corticosurrénalienne à l'hormone hypophysaire corticotrope
chez le rat, en fonction du sexe.

30 - NICOLA A.

Experienta 18.10.467 (1962)
Corticosterone content of adrenals in gonadectomized rats

31 - D.L. BERLINER, B.I. GROSSER and T.F. DOUGHERTY

Arch. of Biochem. and Bioph. 77.81.88 (1958)

32 - GLENISTER D.W., YATES F.E.

Endo. 68.5.747 (1961)
Sex difference in the rate of disappearance of corticosterone $4C^{14}$
from plasma in intact rats, further evidence for the influence of he-
patic delta 4 stéroïd hydrogenase activity on adrenal cortical function

33 - F. Eugène YATES, Arthur L. HERBST and John URQUHART

Endocrinology 1958, 63.6. (887-902)
Sex difference in rate of ring A reduction of delta 4-3 keto-steroids
in vitro by rat liver

34 - URQUHART, YATES and HERBST

Endocrinology 64.806.1959
Hepatic regulation of adrenal cortical function.

35 - ROBERT C. TROOP

J Fed. Proc. 1958, 17-415
Sex difference in metabolism of cortisone by rat liver homogenates

36 - E. FORCHIELLI K. BROWN, GRANT and R.I. DORFMAN

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1958, 99.594
Steroid delta 4 hydrogenases of rat liver

37 - R. RECKNAGEL

J. Biol. Chem. 1957, 227-273
Adrenocortical steroid C-20-Keto, reductase

38 - MAC GUIRE et TOMKINS J.

Biol. Chem. ~ 1959, 234-791

39 - Eugène YATES, John URQUHART and Arthur L. HERBST

Amer. J. Physiol. 1958, 194 (65-71)
Impairment of the enzymatic inactivation of adrenal cortical hormones following passive venous congestion of the liver

40 - BERLINER D.L., LEONG G.F., CAZES D.M. and BERLINER M.L.

Amer. J. Physiol. 1962 202/3 (420-424)
Conjugaison and biliary excretion of corticosteroids by isolated perfused liver.

41 - J. WYNGAARDEN, R. PETERSON

J. B.C. 1955
Physiologic disparition of radio metabolite of hydrocortisone 4 C^{14} in the rat and guinea pig

42 - M. LEROY

Thèse Doc Medecine 1964

43 - GOLDEN et SEVRIN GHAS

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1938, 39 (361 - 362)
Inactivation of estrogenic hormone of the ovary by the liver

44 - ZONDECK

Skandinav arch. F; Physiol. 1934, 70.133

45 - HELEN

Endocrinology 1940, 26-619

46 - ISRAEL

Amer. J. M. Sc. 1937 (194-835)

47 - W.J. EVERSOLE, ABRAHAM EDELMANN and Robert GAUNT

The anatomical record 1940, 76 : 271
Effect of adrenal cortical transplants on life maintenance and "water intoxication".

48 - BUTCHER Earl O.

Endocrinology 1948, 43/1 (30-36)

Adrenal autotransplants with hepatic portal drainage in the rat

49 - EARL O. BUTCHER

Am. J. Physiol. 1937 120 (427-434)

Hair growth in adrenalectomized, and adrenalectomized thyroxin treated rats

50 - KOVACS K., and JACOBVITS A.

Kiserl. Orvostud 1954, 6/3 (214-220)

The function of the adrenal gland transplanted into the spleen

51 - DOSNE DE PASQUALINI

Rev. Soc. Argent. Biol. 1951 27/12 (1-8)

Adrenal grafts in the spleen. 2 eosinopenic reactions.

52 - READ G.

Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. 1951, 29/3 (161-167)

Adrenal transplants into spleen and the inactivation of adrenal cortical hormones

53 - BISKIND M.S., BISKIND G.R.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1944, 55, 176/9

Development of tumours in rat ovary after transplantation into the spleen

54 - BISKIND G.R., PENCHARZ R., BISKIND M.S.

Acta 1948-6, n° 1, 97-102)

The pathogenesis of intra splenic ovarian tumours in rats, with a note on the effect of hypophysectomy and unilateral castration.

55 - A. STURGIS

Endocrino 1951, dec.

The effect of intra splenic ovarian graft on pituitary gonado trophins

56 - KULLANDER

Acta endo. 1954, suppl. XVII

Etude de rates femelles castrées ayant reçu un greffon ovarien intra splénique.

57 - BERNSTORF

Endocrino. 1951, septembre

Incomplet hepatic inactivation of hormone produced by the intra-splenically grafted ovary in the mouse.

58 - LACOUR

Bull. Assoc. Fr. et Cancer 1951 (31/2)(128)

Tumeurs obtenues par greffes intra-spléniques d'organes endocrines

59 - LOEB

Physiol. Rewiev. 1930, 10 (547)

60 - WYMAN L.C., EDDY H.A., GRIFFIN P.L., WHITNEY R. and PATT D.I.

Proc. Soc. Exp. Biol. 1957 96/1 (249-251)

Relation of number of transplants to total volume of regenerating adrenocortical tissue

61 - D.J. INGLE, G.H. HIGGINS, H.W. NILSON

The american journal of physiologie 1938, 121 (650-656)

Homotransplantation de surrenales chez des rats de race "inbred"

62 - WOODRUFF M.F.A., and BOSWELL T.

J. Endocr. 1953, 10.1 (86-93)

The effect of cortisone and A.C.T.H. on adrenal transplants in the rat.

63 - DWIGHT J., INGLE and George H. HIGGINS

Endocrinology, vol 22 (458-468), 1938.

Autotransplantation and regeneration of the adrenal gland

64 - FLOYD R., SKELTON

Physiological rewiews. 1959, 39-162

Adrenal regeneration and adrenal regeneration hypertension

65 - WOODRUFF M.F.A. and SPARROW M.

Quart J. Exp. Physiol. 1958, 43/1 (91-105)

Induction of tolerance to homografts of thyroïd and adrenal in rats

66 - BELLINI A.

Chir. Pat. Sper. 1958, 6.4. (360-378)

Regeneration of adrenal grafts histological and histochemical aspects.

67 - C. WYMAN et C. Tum SUDEN

Amer. J. Physiol. 1932, 101 (662-667)

The growth of transplanted cortical tissue in the rat

68 - WYMAN et Tum SUDEN

Endocrinology 1937, 21, (587-593)

The functional efficiency of transplanted adrenalcortical tissue

69 - HALSTED W.S.

J. Exp. Med. 1909, 11, 175

Auto and isotransplantation, in dogs, of the parathyroid glandules

70 - L.C. WYMAN et C. Tum SUDEN

Endocrinology 1937, 21 (523-528)

Factors determining and limiting the growth of transplanted suprarenal cortical tissue

71 - PLZAK L.

Proc. Soc. Exp. Biol. 1960, 103/2 (266-368)

Effect of actH on regeneration of adrenal cortex following auto-grafting in hypophysectomized rats

72 - WOODRUFF M.F.A., and BOSWELL T

Dept. of surgery, Univ. of Aberdeen J. Endocri. 1953 10/1 (86-93), Tables 1, illus. 8

The effect of cortisone and A.T.C.H. on adrenal transplants in the rat

73 - BERNSTEIN D.E.

Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y. 1950, 73/2 (175-176)

Autotransplantation of adrenal gland in the spleen and mesentery grafts.

74 - BERNSTEIN D.E.

Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y. 1950, 75/3 (847-849)

Transplantation of the adrenal gland in the spleen of rats

75 - BERNSTEIN D.E.

Proc. Soc. Exp. Biol. 1951, 78/1 (215-217)

Effect of hypoglycemia on rats with intrasplenic adrenal transplants.

76 - BERNSTEIN D.E., and BISKIND G.R.

Endocrinology 1957, 60/4 - 575

Autotransplantation of the adrenal of the rat to the portal circulation:
induced adrenal hypertrophy and its prevention by adrenalectomy

77 - BERNSTEIN D.E., and BISKIND G.R.

Endocrinology 1958 62/1 (90-91)

Transplantation to portal circulation, effect in male rats

78 - BERNSTEIN D.E.

Endocrinology 1958, 63/6 (765-767)

Autotransplantation of the adrenal of the rat to the portal circulation
effect of administration of sex hormones

79 - BERNSTEIN D.E.

Endocrinology 1959 65/3 (343-346)

Autotransplantation of the adrenal of rat to the portal circulation,
effect of administration of ACTH

80 - BERNSTEIN D.E.

Endocrinology 1960 67/5 (685-687)

Autotransplantation of the adrenal of rats to the portal circulation :
effect of administration of testosterone in male rats.

81 - BERNSTEIN

Endocrinology 1964, 74, n° 5, (661)

Autotransplantation of the adrenal to the portal circulation. Further
evidence for the dependency of adrenal hypertrophy on oestrogen

82 - MASSON G.M.C., KORITZ S.B. and PERON F.G.

Endo. 62.2.229 - 1958

Corticosteroid formation in regenerating rat adrenal

83 - MACCHI I.A. and WYMAN L.C.

Endocrinology 1960, 67.2 (239-247)

Corticosteroidogenic potential of regenerated rat adrenal auto grafts
and enucleated glands.

84 - MACCHI, LELAND, WYMAN

Endocrinology 1963, 73 1

Qualitative characterisation of corticoids produced by mesenteric
adrenal auto grafts in the rat

85 - KOCH B.

C.R. Acad. Sci. 254.4.744 - 1962 - Paris

Dissociation entre excrétion et sécrétion de la corticostérone chez le rat porteur d'une autogreffe surrénalienne.

86 - KOCH B.

C.R. Ac. Sc. 1962. 254-19(3436 (Paris)

Accumulation de corticostérone dans les autogreffes surrénaliennes de rats sous l'influence de certaines doses d'hormone corticotrope

87 - B. KOCH; C. MIALHE et F. STUTINSKY

Institut de physiologie animale. Congrès international sur les hormones stéroïdes. Milan. 14.19 mai 1962

Dissociation du processus de sécrétion et d'excrétion de la corticostérone au cours du "stress" dans l'autogreffe surrénalienne chez le rat

88 - KOCH B.

Soc. Biol. 158, 1563, 1964

Plasma corticotrophin and corticosterone in normal and conjug autograft adrenal rats

89 - LARVOR

Labo de zootechnie INRA. Ecole vétérinaire. Maison Alfort

90 - SELYE, SCHENKER

1932, Proc. Soc. 39, 518

91 - KOVACS K., and JACOBOWITS

Endokrinologie 1953, 30.5.6 (303-310)

The function of adrenals transplanted into the spleen

92 - Eugene L. KOMRAD et LELAND, C. WYMAN

Endocrinology 1951, 49, 481

Histamine tolerance in rats with intra muscular adrenocortical transplants.

93 - HYDE P.M. and SKELTON F.R.

Endocrinology 69.2.250, 1961

Influence of stress on plasma and adrenal corticosterone levels in rats with intact and regenerating adrenals.



EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V* -
ODÉ 58-90